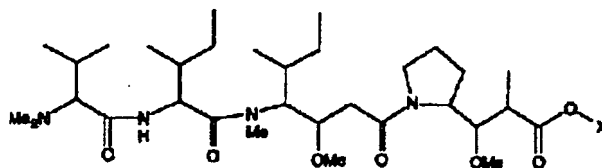


EUROPEAN PATENT OFFICE

cel

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 09077791
 PUBLICATION DATE : 25-03-97
 APPLICATION DATE : 08-09-95
 APPLICATION NUMBER : 07255843

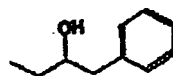


APPLICANT : NIPPON KAYAKU CO LTD;

INVENTOR : SUGIHARA EIKO;

INT.CL. : C07K 5/027 A61K 38/00 // A61K 35/56

TITLE : PEPTIDE DERIVATIVE AND ITS USE



II

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new peptide derivative (salt) comprising (iso)dolastatin H, epi(iso)dolastatin H or one of their salts, exhibiting a strong multiplication-inhibiting action against human cervical carcinoma cells, and useful as an active ingredient for anticancer medicines, etc.

SOLUTION: This new peptide derivative comprises dolastatin H, isodolastatin H, epidolastatin H or epiisodolastatin H of formula I (Me is methyl; X is a group of formula II, etc.) or one of their salts. The peptide derivative exhibits a strong multiplication-inhibiting action against Hela S₃ (human cervical carcinoma) cells and is useful as an active ingredient for anticancer medicines, etc. The peptide derivative is obtained by grinding the internal organs of collected *Dolabella auricularia* together with methanol, leaving the ground product at room temperature for three months, filtering mixture, concentrating the filtrate, extracting the obtained water mixture with ethyl acetate, concentrating the extract, dissolving the obtained oily product in methanol-water, defatting the solution with hexane, and subsequently purifying the defatted product by silica gel column chromatography and high performance chromatography.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-77791

(43) 公開日 平成9年(1997)3月25日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 K 5/027			C 0 7 K 5/027	
A 6 1 K 38/00	ADU		A 6 1 K 35/56	
// A 6 1 K 35/58			37/02	ADU

審査請求 未請求 請求項の数9 F D (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願平7-255843

(22) 出願日 平成7年(1995)9月8日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成7年3月13日
社団法人日本化学会発行の「日本化学会第69春季年会
1995年講演予稿集▲ I I ▼」に発表

(71) 出願人 000004086

日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見1丁目11番2号

(72) 発明者 山田 静之

愛知県名古屋市中千種区橋本町2-20

(72) 発明者 木村 睦子

東京都大田区仲池上1-26-17-202

(72) 発明者 岡田 峯明

東京都北区志茂3-33-5

(72) 発明者 杉原 英光

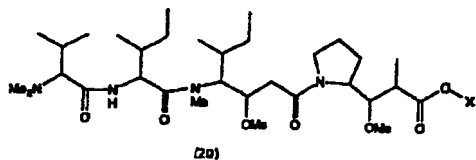
東京都北区志茂3-29-15

(54) 【発明の名称】 ペプチド誘導体及びその用途

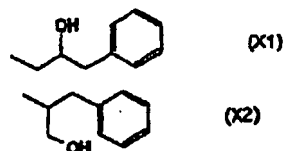
(57) 【要約】 (修正有)

分として有用である。

【解決手段】一般式(20)のペプチド誘導体であるドラスタチンH、イソドラスタチンH、エビドラスタチンH、エビイソドラスタチンH又はその薬学的に許容される塩。



(Meはメチル基を示し、Xは下記基(X1)又は(X2)を示す。)

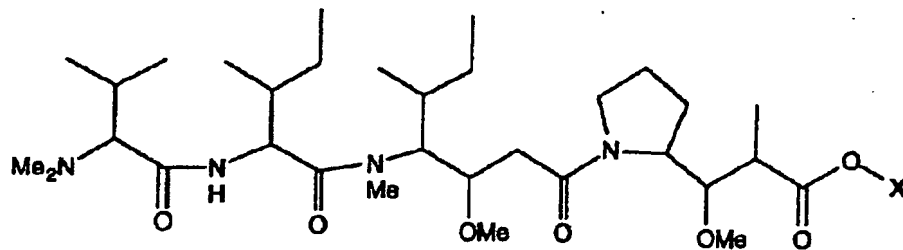


【効果】HeLa S₃ (ヒト子宮頸癌) 細胞に対して、強い増殖阻害作用を示し、これらは制癌剤の有効成

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(20)

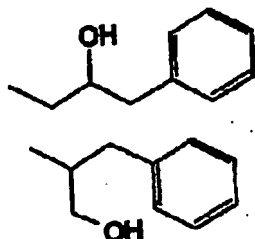
【化1】



(20)

(式中、Me はメチル基を示し、Xは下記基 (X1) 又は (X2) を示す。)

【化2】



(X1)

(X2)

で示されるペプチド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】XがX1を示す請求項1項記載のペプチド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】XがX2を示す請求項1項記載のペプチド誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】次の物理化学的性質を有するドラスタチンH又はその薬学的に許容される塩。

(a) 形状は無色無定形粉末で、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、及びベンゼンに可溶であり、(b) シリカゲル薄層クロマトグラフィー〔展開溶媒：CHCl₃-CH₃OH (10:1)〕でR_f値0.60を示し、(c) 高速液状クロマトグラフィー〔Develosil ODS10 (20×250mm)、CH₃CN-0.01MNH₄OCOCH₃ (7:3)、5mL/min、UV (215nm) 検出〕で保持時間4.2分を示し (d) 比旋光度 [α]_D²⁰ -48.0° (c0.0614, CH₃OH) を有し (e) 低分解能FAB質量分析法により測定して、746の分子量 (769 (MNa⁺, 100), 657 (10), 559 (5), 428 (12), 100 (62)) を有し、(f) 3430 (br), 1730, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 1255, 1095, 1060cm⁻¹に主なピークを示す赤外吸収スペクトル (クロロホルム溶液) を有し、(g) メタノール溶液中で208nm (ε23000) に紫外吸収極大値を示し、(h) 0.86 (3H, t, J=7.7Hz)、0.88 (3H, t, J=7.

7Hz)、0.93 (1H, d, J=7.0Hz)、0.96 (3H, d, J=7.0Hz)、1.06 (3H, d, J=6.6Hz)、1.06 (1H, m)、1.11 (1H, d, J=7.0Hz)、1.21 (1H, m)、1.23 (1H, m)、1.30 (3H, d, J=7.0Hz)、1.41 (1H, m)、1.48 (1H, m)、1.57 (1H, m)、1.63 (1H, m)、1.71 (1H, m)、1.86 (1H, m)、1.90 (1H, m)、1.91 (1H, m)、2.02 (1H, m)、2.11 (1H, m)、2.19 (6H, s)、2.30 (1H, d, J=7.0)、2.57 (1H, dq, J=10.3, 7.0Hz)、2.58 (1H, dd, J=13.5, 6.6Hz)、2.73 (3H, s)、2.84 (1H, dd, J=13.5, 6.6Hz)、2.84 (1H, m)、3.00 (1H, m)、3.25 (3H, s)、3.27 (3H, s)、3.76 (1H, dd, J=11.0, 1.9Hz)、4.12 (1H, m)、4.28 (1H, dd, J=6.3, 4.2, 1.5Hz)、4.29 (1H, dd, J=10.3, 1.5Hz)、4.35 (1H, m)、4.60 (1H, dd, J=11.0, 9.5Hz)、4.99 (1H, dd, J=8.8, 8.1Hz)、4.99 (1H, m)、5.26 (1H, d, J=3.4Hz)、6.72 (1H, d, J=8.8Hz)、7.07 (1H, m)、7.09-7.21 (4H, m) にシグナルを示す重ベンゼン中の600MHzのプロント核磁気共鳴スペクトルを有し、(i) 11.0 (q)、11.0 (q)、14.9 (q)、15.6 (q)、16.1 (q)、18.4 (q)、20.3 (q)、24.3 (t)、25.0 (t)、25.0 (t)、26.1 (t)、27.9 (d)、32.0 (q)、33.4 (d)、37.7 (d)、38.0 (t)、40.1 (t)、42.7 (q)、45.5 (d)、47.9 (t)、53.1 (d)、57.0 (d)、57.7 (q)、60.3 (d)、61.1 (q)、69.5 (t)、70.2 (d)、76.2 (d)、78.8 (d)、81.6 (d)、126.4 (d)、128.5 (d)、129.8 (d)、138.9 (s)、170.7 (s)。

171.1 (s)、173.4 (s)、174.0 (s) にシグナルを示す重ベンゼン中の100MHz炭素-13核磁気共鳴スペクトルを有する。

【請求項5】次の物理化学的性質を有するイソドラスタチンH又はその薬学的に許容される塩。

(a) 形状は無色プリズム状結晶(融点84~85℃)で、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、及びベンゼンに可溶であり、(b) シリカゲル薄層クロマトグラフィー〔展開溶媒: $\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$ (10:1)〕でRf値0.60を示し、(c) 高速液体クロマトグラフィー〔Develo sil ODS10 (20×250mm)、 $\text{CH}_3\text{CN} - 0.01\text{MNH}_4\text{OCOCH}_3$ (7:3)、5mL/min、UV (215nm) 検出〕で保持時間46分を示し(d) 比旋光度 $[\alpha]^{25}_D - 47.6$ (c0.05 14, CH_3OH) を有し、(e) 低分解能FAB質量分析法により測定して、746の分子量(769 (MNa^+ , 100), 657 (8), 559 (6), 428 (11), 100 (50)) を有し、(f) 3430 (br), 1725, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 1255, 1095, 1060 cm^{-1} に主なピークを示す赤外吸収スペクトル(クロロホルム溶液)を有し、(g) メタノール溶液中で208nm (ϵ 23000) に紫外吸収極大値を示し、(h) 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、0.94 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、0.96 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、1.05 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、1.07 (1H, m)、1.11 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、1.20 (1H, m)、1.22 (1H, m)、1.22 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、1.40 (1H, m)、1.47 (1H, m)、1.62 (1H, m)、1.63 (1H, m)、1.70 (1H, m)、1.86 (1H, m)、1.90 (1H, m)、1.92 (1H, m)、2.01 (1H, m)、2.10 (1H, m)、2.19 (6H, s)、2.29 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、2.51 (1H, dq, $J=10.6, 7.0\text{Hz}$)、2.73 (3H, s)、2.77 (1H, dd, $J=14.0, 6.2\text{Hz}$)、2.83 (1H, m)、2.93 (1H, dd, $J=14.0, 7.5\text{Hz}$)、3.01 (1H, m)、3.26 (3H, s)、3.27 (3H, s)、3.80 (1H, ddd, $J=13.0, 7.0, 6.2\text{Hz}$)、3.90 (1H, ddd, $J=13.0, 7.5, 2.4\text{Hz}$)、4.13 (1H, m)、4.20 (1H, m)、4.27 (1H, dd, $J=10.6, 1.1\text{Hz}$)、4.98 (1H, dd, $J=8.8, 7.6\text{Hz}$)、4.99 (1H, m)、5.21 (1H, dd, $J=7.5, 7.0\text{Hz}$)、5.54 (1H, m)、

6.68 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)、7.03 (1H, m)、7.10 (2H, m)、7.12 (2H, m) にシグナルを示す重ベンゼン中の600MHzのプロトン核磁気共鳴スペクトルを有し、(i) 10.9 (q)、11.0 (q)、14.8 (q)、15.6 (q)、16.1 (q)、18.4 (q)、20.3 (q)、24.3 (t)、25.0 (t)、25.0 (t)、26.1 (t)、27.9 (d)、32.0 (q)、33.2 (d)、37.1 (d)、37.1 (t)、37.9 (t)、42.7 (q)、46.2 (d)、48.0 (t)、53.1 (d)、56.9 (d)、57.8 (q)、60.2 (d)、61.2 (q)、63.4 (t)、76.1 (d)、76.4 (d)、79.0 (d)、81.8 (d)、126.6 (d)、128.5 (d)、129.8 (d)、137.7 (s)、170.7 (s)、171.1 (s)、172.9 (s)、174 (s) にシグナルを示す重ベンゼン中の100MHz炭素-13核磁気共鳴スペクトルを有する。

【請求項6】次の物理化学的性質を有するエビドラスタチンH又はその薬学的に許容される塩。

(a) 形状は無色無定形粉末で、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、及びベンゼンに可溶であり、(b) 比旋光度 $[\alpha]^{25}_D - 52.1^\circ$ (c0.0645, CH_3OH) を有し、(c) 低分解能FAB分析法により測定して、746の分子量(769 (MNa^+ , 3)、747 (MH^+ , 5), 100 (100)) を有し、(d) 3430 (br), 1730, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 1245, 1095, 1060 cm^{-1} に主なピークを示す赤外吸収スペクトル(クロロホルム溶液)を有し、(e) 0.86 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、0.89 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、0.97 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)、1.04 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、1.06 (1H, m)、1.12 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、1.23 (2H, m)、1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、1.43 (1H, m)、1.47 (1H, m)、1.59 (1H, m)、1.66 (1H, m)、1.71 (1H, m)、1.87 (2H, m)、1.91 (1H, m)、2.02 (1H, dq, $J=7.0, 6.8, 6.6\text{Hz}$)、2.10 (1H, m)、2.20 (6H, s)、2.30 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)、2.58 (1H, dq, $J=10.6, 7.0\text{Hz}$)、2.72 (3H, s)、2.78 (1H, dd, $J=13.7, 5.5\text{Hz}$)、2.83 (1H, m)、3.01 (1H, m)、3.03 (1H, dd, $J=13.7, 8.1\text{Hz}$)、3.26 (3H, s)、3.29 (3H, s)、3.68 (1H, dd, $J=11.0, 6.$

4 Hz), 4.14 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.27 (1H, dd, $J=10.6, 1.1$ Hz), 4.82 (1H, dd, $J=11.0, 2.2$ Hz), 4.98 (1H, m), 5.00 (1H, m), 5.21 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.11 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.31 (2H, m) にシグナルを示す重ベンゼン中の600MHzのプロトン核磁気共鳴スペクトルを有し、(f) 11.0 (q), 11.1 (q), 14.7 (q), 15.6 (q), 16.1 (q), 18.3 (q), 20.4 (q), 24.3 (t), 24.9 (t), 25.0 (t), 26.1 (t), 27.9 (d), 32.0 (q), 33.4 (d), 37.7 (d), 38.0 (t), 40.3 (t), 42.8 (q), 45.6 (d), 47.9 (t), 53.1 (d), 57.1 (d), 57.9 (d), 60.2 (d), 61.1 (q), 69.1 (t), 70.8 (d), 76.3 (d), 78.8 (d), 81.7 (d), 126.4 (d), 128.5 (d), 129.9 (d), 139.3 (s), 170.3 (s), 171.1 (s), 173.4 (s), 173.9 (s) にシグナルを示す重ベンゼン中の100MHz炭素-13核磁気共鳴スペクトルを有する。
 【請求項7】 次の物理化学的性質を有するエビイソドラスタチンH又はその薬学的に許容される塩。
 (a) 形状は無色無定形粉末で、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、及びベンゼンに可溶であり、(b) 比旋光度 $[\alpha]^{25}_D -53.8^\circ$ ($c0.0520$, CH_3OH) を有し、
 (c) 低分解能FAB質量分析法により測定して、746の分子量 ($747(\text{MH}^+ \cdot 20)$, $100(100)$) を有し、(d) 3430 (br), 1725, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 1095 cm^{-1} に主なピークを示す赤外吸収スペクトル (クロロホルム溶液) を有し、(e) 0.88 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.98 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.07 (1H, m), 1.08 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.12 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.25 (1H, m), 1.30 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.37 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.04 (1H, dq, $J=7.0, 7.0, 7.0$ Hz), 2.21 (6H, s), 2.22 (2H, m), 2.33 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 2.56 (1H, dq, $J=8.6, 7.0$ Hz), 2.78 (3H, s), 2.92 (1H, m), 3.01 (1H, dd,

$J=13.5, 7.7$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J=13.5, 6.6$ Hz), 3.10 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.64 (1H, dd, $J=12.6, 4.9$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J=12.6, 2.4$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 4.16 (1H, m), 4.57 (1H, ddd, $J=8.6, 4.0, 2.0$ Hz), 5.00 (1H, m), 5.02 (1H, m), 5.24 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.04 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.22 (2H, m) にシグナルを示す重ベンゼン中の600MHzのプロトン核磁気共鳴スペクトルを有し、(f) 11.0 (q), 11.1 (q), 13.1 (q), 15.7 (q), 16.2 (q), 18.4 (q), 20.3 (q), 24.7 (t), 25.1 (t), 24.9 (t), 26.1 (t), 27.9 (d), 31.8 (d), 33.2 (d), 36.6 (t), 37.6 (d), 38.1 (t), 42.7 (q), 43.4 (d), 47.8 (t), 53.1 (d), 57.4 (d), 57.9 (q), 60.6 (d), 60.8 (q), 62.5 (t), 76.3 (d), 77.2 (d), 79.2 (d), 82.0 (d), 126.7 (d), 128.7 (d), 129.9 (d), 137.9 (s), 170.3 (s), 171.1 (s), 173.8 (s), 174.0 (s) にシグナルを示す重ベンゼン中の100MHz炭素-13核磁気共鳴スペクトルを有する。

【請求項8】 請求項1, 2, 3, 4, 5, 6又は7記載の物質を有効成分とする医薬。

【請求項9】 請求項1, 2, 3, 4, 5, 6又は7記載の物質を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は抗腫瘍活性を有し、医薬品として期待される新規ペプチド誘導体又はその薬学的に許容される塩及びその薬学的用途に関する。

【0002】

【従来の技術】 現在、抗腫瘍剤には癌細胞の核酸代謝を阻害するアルキル化剤 (代謝17 1553~1544, 1980)、拮抗阻害剤 (癌と化学療法10 1029~1086, 1983)、抗生物質および植物アルカロイド (山村雄一・杉村隆著「ガン」251~270, 1979、共立出版) 等がある。これらの抗腫瘍剤は、各々において効果を発揮しているが、なお十分ではない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 近年、海洋生物中に構造ならびに生物活性に興味深い多くの新規物質が含まれることが明らかとなり、これらの中から抗腫瘍活性を示す新規物質の抗腫瘍剤としての開発が望まれる。

【0004】

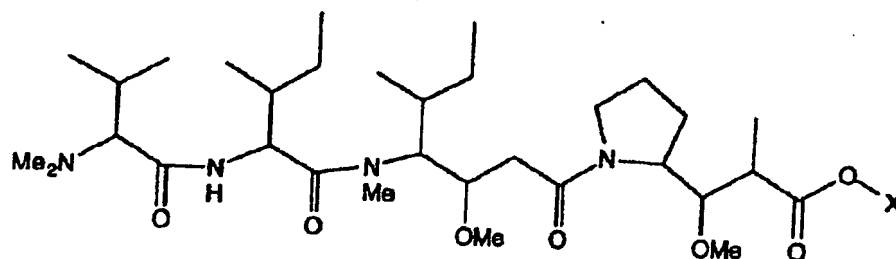
【課題を解決するための手段】本発明者らは、海洋生物中より新規抗腫瘍物質を見出すべく鋭意研究の結果、日本産タツナミガイ (*Dolabella auricularia*) の有機溶媒抽出物から新規物質ドラスタチンH、イソドラスタチンHを見だし、さらにその全合成に成功し、又、ドラスタチンH、イソドラスタチンHの誘導体 エビドラスタチンH、エビイソドラスタチンHの全合成法を見出し、本発明に到達したものである。

【0005】即ち、本発明は、

(1) 式(20)で示されるペプチド誘導体又はその薬学的に許容される塩、

【0006】

【化3】

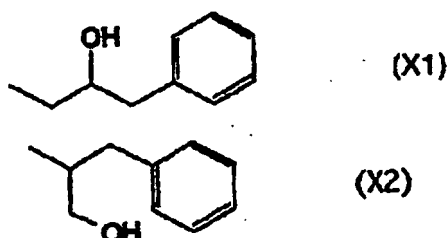


(20)

【0007】式中、Meはメチル基を示し、Xは下記基(X1)又は(X2)を示す。

【0008】

【化4】



【0009】(2) 次の物理化学的性質を有するドラスタチンH又はその薬学的に許容される塩、

【0010】(a) 形状は無色無定形粉末で、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、及びベンゼンに可溶であり、

【0011】(b) シリカゲル薄層クロマトグラフィー〔展開溶媒: CHCl_3 : CH_3OH (10:1)〕でRf値0.60を示し、(c) 高速液体クロマトグラフィー〔Develosil ODS10 (20×250mm)、 CH_3CN -0.01M $\text{NH}_4\text{OCOCH}_3$ (7:3)、5mL/min、UV (215nm) 検出〕で保持時間4.2分を示し

【0012】(d) 比旋光度 $[\alpha]^{25}_D$ -48.0° (c0.0614, CH_3OH) を有し、(e) 低分解能FAB質量分析法により測定して、746の分子量 (769 (MNa^+ , 100), 657 (10), 559 (5), 428 (12), 100 (62), を有し、

【0013】(f) 3430 (br), 1730, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 1255, 1095, 1060 cm^{-1} に主なピークを示す赤外吸収スペクトル (クロロホルム溶液) を有し、(g)

メタノール溶液中で208nm (ϵ 23000) に紫外吸収極大値を示し、

【0014】(h) 0.86 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 0.88 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 0.93 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 0.96 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.06 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.06 (1H, m), 1.11 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 1.21 (1H, m), 1.23 (1H, m), 1.30 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.41 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.19 (6H, s), 2.30 (1H, d, $J=7.0$), 2.57 (1H, dq, $J=10.3, 7.0$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J=13.5, 6.6$ Hz), 2.73 (3H, s), 2.84 (1H, dd, $J=13.5, 6.6$ Hz), 2.84 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.76 (1H, dd, $J=11.0, 1.9$ Hz), 4.12 (1H, m), 4.28 (1H, ddd, $J=6.3, 4.2, 1.5$ Hz), 4.29 (1H, dd, $J=10.3, 1.5$ Hz), 4.35 (1H, m), 4.60 (1H, dd, $J=11.0, 9.5$ Hz), 4.99 (1H, dd, $J=8.8, 8.1$ Hz), 4.99 (1H, m), 5.26 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.07 (1H, m), 7.09-7.21 (4H, m) にシグナルを示す重ベンゼン中の600MHzのプロント核磁気共鳴スペクトルを有し、

【0015】(i) 11.0 (q), 11.0 (q), 14.9 (q), 15.6 (q), 16.1 (q), 1

8.4 (q)、20.3 (q)、24.3 (t)、25.0 (t)、26.1 (t)、27.9 (d)、32.0 (q)、33.4 (d)、37.7 (d)、38.0 (t)、40.1 (t)、42.7 (q)、45.5 (d)、47.9 (t)、53.1 (d)、57.0 (d)、57.7 (q)、60.3 (d)、61.1 (q)、69.5 (t)、70.2 (d)、76.2 (d)、78.8 (d)、81.6 (d)、126.4 (d)、128.5 (d)、129.8 (d)、138.9 (s)、170.7 (s)、171.1 (s)、173.4 (s)、174.0 (s) にシグナルを示す重ベンゼン中の100MHz炭素-13核磁気共鳴スペクトルを有する。

【0016】(3) 次の物理化学性質を有するイソドラスタチンH又はその薬学的に許容される塩、(a) 形状は無色プリズム状結晶(融点84~85℃)で、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、及びベンゼンに可溶であり、

【0017】(b) シリカゲル薄層クロマトグラフィー〔展開溶媒: CHCl_3 - CH_3OH (10:1)〕でRf値0.60を示し、(c) 高速液状クロマトグラフィー〔Develosil ODS10 (20×250mm)、 CH_3CN -0.01M $\text{NH}_4\text{OCOCH}_3$ (7:3)、5mL/min、UV (215nm) 検出〕で保持時間4.6分を示し(d) 比旋光度 $[\alpha]^{25}_D$ -47.6 (c0.0514, CH_3OH) を有し、

【0018】(e) 低分解能FAB質量分析法により測定して、746の分子量(769(MNa⁺, 100), 657(8), 559(6), 428(11), 100(50))を有し、

【0019】(f) 3430(br), 1725, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 1255, 1095, 1060 cm^{-1} 主なピークを示す赤外吸収スペクトル(クロロホルム溶液)を有し、(g) メタノール溶液中で208nm(ϵ 23000)に紫外吸収極大値を示し、

【0020】(h) 0.85(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.87(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.94(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.96(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.05(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.07(1H, m), 1.11(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20(1H, m), 1.22(1H, m), 1.22(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.40(1H, m), 1.47(1H, m), 1.62(1H, m), 1.63(1H, m), 1.70(1H, m), 1.86(1H, m), 1.90(1H, m), 1.92(1H, m), 2.01(1H, m), 2.10(1H, m), 2.19(6H, s), 2.29(1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.51(1

H, dq, $J=10.6, 7.0\text{Hz}$), 2.73(3H, s), 2.77(1H, dd, $J=14.0, 6.2\text{Hz}$), 2.83(1H, m), 2.93(1H, d, $J=14.0, 7.5\text{Hz}$), 3.01(1H, m), 3.26(3H, s), 3.27(3H, s), 3.80(1H, ddd, $J=13.0, 7.0, 6.2\text{Hz}$), 3.90(1H, ddd, $J=13.0, 7.5, 2.4\text{Hz}$), 4.13(1H, m), 4.20(1H, m), 4.27(1H, dd, $J=10.6, 1.1\text{Hz}$), 4.98(1H, dd, $J=8.8, 7.6\text{Hz}$), 4.99(1H, m), 5.21(1H, dd, $J=7.5, 7.0\text{Hz}$), 5.54(1H, m), 6.68(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.03(1H, m), 7.10(2H, m), 7.12(2H, m) にシグナルを示す重ベンゼン中の600MHzのプロトン核磁気共鳴スペクトルを有し、

【0021】(i) 10.9 (q)、11.0 (q)、14.8 (q)、15.6 (q)、16.1 (q)、18.4 (q)、20.3 (q)、24.3 (t)、25.0 (t)、26.1 (t)、27.9 (d)、32.0 (q)、33.2 (d)、37.1 (d)、37.1 (t)、37.9 (t)、42.7 (q)、46.2 (d)、48.0 (t)、53.1 (d)、56.9 (d)、57.8 (q)、60.2 (d)、61.2 (q)、63.4 (t)、76.1 (d)、76.4 (d)、79.0 (d)、81.8 (d)、126.6 (d)、128.5 (d)、129.8 (d)、137.7 (s)、170.7 (s)、171.1 (s)、172.9 (s)、174 (s) にシグナルを示す重ベンゼン中の100MHz炭素-13核磁気共鳴スペクトルを有する。

【0022】(4) 次の物理化学的性質を有するエビドラスタチンH又はその薬学的に許容される塩、(a) 形状は無色無定形粉末で、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、及びベンゼンに可溶であり、

【0023】(b) 比旋光度 $[\alpha]^{25}_D$ -52.1 (c0.0645, CH_3OH) を有し、(c) 低分解能FAB質量分析法により測定して、746の分子量(769(MNa⁺, 3), 747(MH⁺, 5), 100(100))を有し、

【0024】(d) 3430(b-r), 1730, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 1245, 1095, 1060 cm^{-1} に主なピークを示す赤外吸収スペクトル(クロロホルム溶液)を有し、

【0025】(e) 0.86(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.89(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.97(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.04(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.06(1H, m), 1.1

2 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.23 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.43 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.87 (2H, m), 1.91 (1H, m), 2.02 (1H, dq, $J=7.0, 6.8, 6.6$ Hz), 2.10 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.30 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 2.58 (1H, dq, $J=10.6, 7.0$ Hz), 2.72 (3H, s), 2.78 (1H, dd, $J=13.7, 5.5$ Hz), 2.83 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.03 (1H, dd, $J=13.7, 8.1$ Hz), 3.26 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.68 (1H, dd, $J=11.0, 6.4$ Hz), 4.14 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.27 (1H, dd, $J=10.6, 1.1$ Hz), 4.82 (1H, dd, $J=11.0, 2.2$ Hz), 4.98 (1H, m), 5.00 (1H, m), 5.21 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.11 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.31 (2H, m) にシグナルを示す重ベンゼン中の600MHzのプロトン核磁気共鳴スペクトルを有し、

【0026】(f) 11.0 (q), 11.1 (q), 14.7 (q), 15.6 (q), 16.1 (q), 18.3 (q), 20.4 (q), 24.3 (t), 24.9 (t), 25.0 (t), 26.1 (t), 27.9 (d), 32.0 (q), 33.4 (q), 37.7 (d), 38.0 (t), 40.3 (t), 42.8 (q), 45.6 (d), 47.9 (t), 53.1 (d), 57.1 (d), 57.9 (d), 60.2 (d), 61.1 (q), 69.1 (t), 70.8 (d), 76.3 (d), 78.8 (d), 81.7 (d), 126.4 (d), 128.5 (d), 129.9 (d), 139.3 (s), 170.3 (s), 171.1 (s), 173.4 (s), 173.9 (s) にシグナルを示す重ベンゼン中の100MHz炭素-13核磁気共鳴スペクトルを有する。

【0027】(5) 次の物理化学的性質を有するエビソドラスタチンH又はその薬学的に許容される塩、

(a) 形状は無色無定形粉末で、メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、及びベンゼンに可溶であり、(b) 比旋光度 $[\alpha]^{26}_D -53.8^\circ$ (c0.0520, CH_3OH) を有し、(c) 低分解能FAB質量分析法により測定して、746の分子量(747 (MH^+ , 20), 100 (100)) を有し、

【0028】(d) 3430 (br), 1725, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 10

95 cm^{-1} に主なピークを示す赤外吸収スペクトル(クロロホルム溶液)を有し、

【0029】(e) 0.88 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.98 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.07 (1H, m), 1.08 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.12 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.25 (1H, m), 1.30 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.37 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.04 (1H, dq, $J=7.0, 7.0, 7.0$ Hz), 2.21 (6H, s), 2.22 (2H, m), 2.33 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 2.56 (1H, dq, $J=8.6, 7.0$ Hz), 2.78 (3H, s), 2.92 (1H, m), 3.01 (1H, dd, $J=13.5, 7.7$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J=13.5, 6.6$ Hz), 3.10 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.64 (1H, dd, $J=12.6, 4.9$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J=12.6, 2.4$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 4.16 (1H, m), 4.57 (1H, ddd, $J=8.6, 4.0, 2.0$ Hz), 5.00 (1H, m), 5.02 (1H, m), 5.24 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.04 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.22 (2H, m) にシグナルを示す重ベンゼン中の600MHzのプロトン核磁気共鳴スペクトルを有し、

【0030】(f) 11.0 (q), 11.1 (q), 13.1 (q), 15.7 (q), 16.2 (q), 18.4 (q), 20.3 (q), 24.7 (t), 25.1 (t), 24.9 (t), 26.1 (t), 27.9 (d), 31.8 (q), 33.2 (d), 36.6 (t), 37.6 (d), 38.1 (t), 42.7 (q), 43.4 (d), 47.8 (t), 53.1 (d), 57.4 (d), 57.9 (q), 60.6 (d), 60.8 (q), 62.5 (t), 76.3 (d), 77.2 (d), 79.2 (d), 82.0 (d), 126.7 (d), 128.7 (d), 129.9 (d), 137.9 (s), 170.3 (s), 171.1 (s), 173.8 (s), 174.09 (s) にシグナルを示す重ベンゼン中の100MHz炭素-13核磁気共鳴スペクトルを有する。

【0031】(6) 上記(1), (2), (3),

(4) 又は(5)記載の物質を有効成分とする。抗腫瘍剤等として使用することができる医薬、に関する。

【0032】

【発明の実施の形態】上記物理化学的性質を有するドラ

スタチンHは後記式(22)の構造を有し、イソドラスタチンHは後記式(21)の構造を有し、エビドラスタチンHは後記式(23)の構造を有し、エビイソドラスタチンHは後記式(24)の構造を有する。

【0033】ドラスタチンH及びイソドラスタチンHは、例えば、実施例1に詳述するように、日本産タツナミガイ(*Dolabella auricularia*)をメタノールと共に粉碎し、3カ月間室温にて放置した後、混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、この濃縮液を酢酸エチルで抽出した後、減圧濃縮し、得られた油状物を脱脂、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、中圧液体クロマトグラフィー、HPLC、TLCで精製することにより得ることができる。

【0034】又、上記のドラスタチンH、イソドラスタチンHに限らず、エビドラスタチンH、エビイソドラスタチンHも含め前記式(20)で示されるペプチド誘導体は、後記の反応式に従って、具体的には実施例に示した方法に従って合成することができる。

【0035】本発明の式(20)で示されるペプチド誘導体(当然、ドラスタチンH、イソドラスタチンH、エビドラスタチンH、エビイソドラスタチンHが含まれる)は酸又はアルカリと塩を作るが、本発明においてはこれら塩は薬学的に許容される塩であればよく、かかる塩としては、塩酸、硫酸、硝酸などの無機酸；p-トールエンスルホン酸、クエン酸、コハク酸などの有機酸等との酸付加塩やナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；カルシウムなどのアルカリ土類金属等との塩があげられる。

【0036】本発明のペプチド誘導体又はその薬学的に許容される塩を医薬(抗腫瘍剤等)として用いる場合、製剤形態で経口的または非経口的(例えば、静脈もしくは筋肉内に注射)に投与することができる。経口投与用製剤としては、固体または液体の剤型、具体的には、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤を含む)、シロップ剤、エリキシル、乳剤、懸濁剤等が用いられる。この経口投与用製剤は本発明のペプチド誘導体又はその薬学的に許容される塩を、製剤分野において通常用いられる担体もしくは賦形剤と混合し、自公知の方法に従い製造することができる。

【0037】このような担体、賦形剤としては、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガントゴム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、ラクトース、糖類、とうもろこし澱粉、リン酸カルシウム、グリシン等の充填剤、ステアリン酸マグネシウム、タル

ク、ポリエチレングリコール、シリカ等の滑沢剤、馬鈴薯澱粉等の崩壊剤、ナトリウムラウリルサルフェート等の浸潤剤等が用いられる。

【0038】非経口投与用製剤としては、例えば注射剤(例えば皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤等)、坐薬等が用いられる。

【0039】このような注射剤は自公知の方法、例えば本発明のペプチド誘導体又はその薬学的に許容される塩を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に懸濁または乳化することによって製造される。注射剤用の水性液としては生理食塩水、等張液等があげられ、必要により適当な懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤等を併用してもよい。油性液としてはゴマ油、大豆油等が用いられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。調製された注射液は通常適当なアンフルに充填される。

【0040】製剤中において、本発明のペプチド誘導体またはその薬学的に許容される塩の含量は製剤形態等により広範囲に変えることが可能であり、一般には本発明のペプチド誘導体またはその薬学的に許容される塩を0.01~100%(重量)、好ましくは0.1~70%(重量)含有し、残りは通常医薬用に使用される担体、賦形剤、その他の補助剤からなる。

【0041】上記製剤を治療に用いる場合、1日当たりの投与量は、患者(特に癌患者)の状態や体重、投与の方法等により異なるが、成人(体重50kg)一人当たり活性成分(本発明のペプチド誘導体又はその薬学的に許容される塩)として0.1~10mgであり、通常1日当たり1から3回にわけて投与する。次に本発明の薬理作用を実験例により示す。

【0042】実験例

癌細胞に対する増殖阻害作用

培養プレートに1well当たり2000個の癌細胞を播き、24時間培養後、被験薬(表1の化合物)をDM SOで溶解し、生理食塩水を希釈したものを種々の濃度で添加した。その後、37℃、5%CO₂インキュベーターで72時間培養した。培養後、細胞を0.05%メチレンブルー水溶液で染色した後、3%塩酸で溶出したメチレンブルーを660nmで測定し、その吸光度からコントロールに対する50%増殖阻害濃度(IC₅₀)を求めた。結果を表1に示す。

【0043】

【表1】

表1 癌細胞(HeLa S₃(ヒト子宮頸癌))に対する増殖阻害作用
化合物名 IC₅₀(ng/ml)

実施例22の合成ドラスタチンH	2.2
実施例20の合成イソドラスタチンH	1.6

実施例23の合成エビドラスタチンH	20
実施例21の合成エビイソドラスタチンH	29

【0044】表1に示すように、本発明の化合物はHeLa S₃細胞に対して、強い増殖阻害作用を示した。なお、BALB-Cヌードマウス（雌性、8週令）に本発明化合物（ドラスタチンH）を1.25mg/kgの投与量で4日間隔3回静脈内投与（q4d×3）したが、毒性死はなかった。

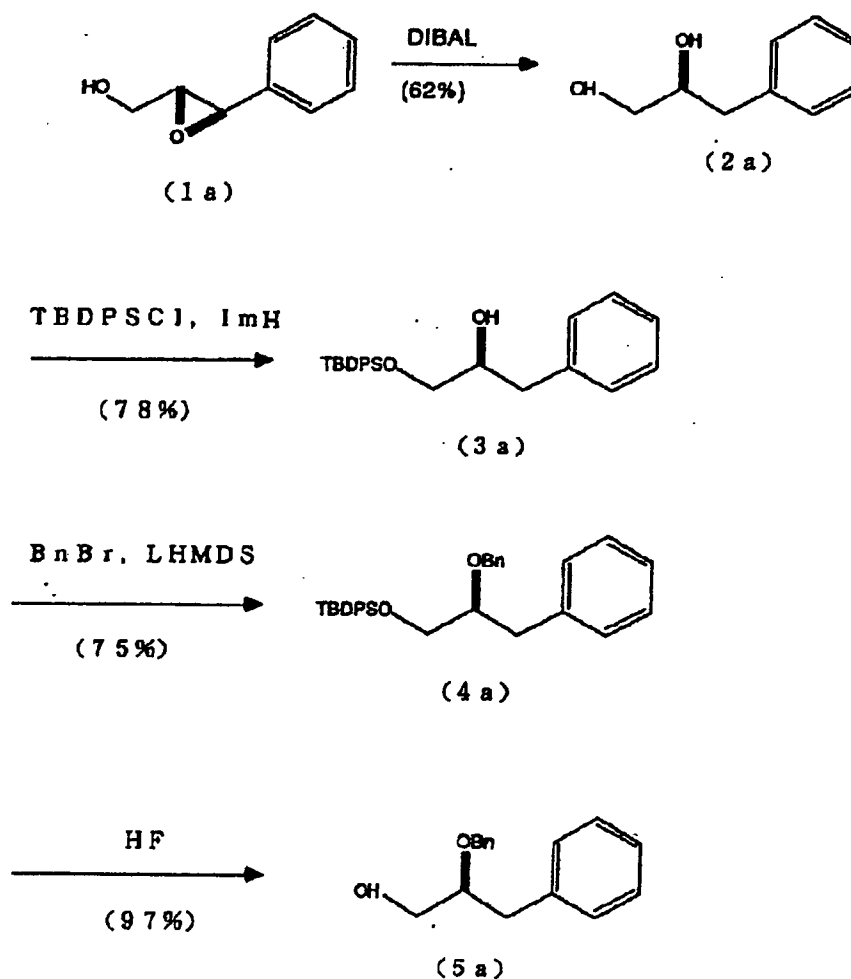
【0045】

【実施例】次に実施例として、ドラスタチンH、イソド

ラスタチンH、エビドラスタチンH、エビイソドラスタチンHの精製法、全合成法及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明する。なお、実施例における反応と実施例において用いる化合物番号に対応する化合物の構造については、以下の反応式に示したとおりである。

【0046】

【化5】

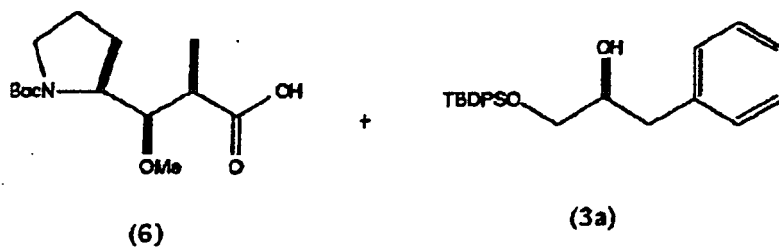


【0047】

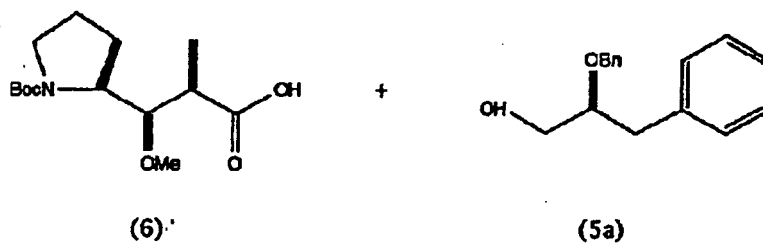
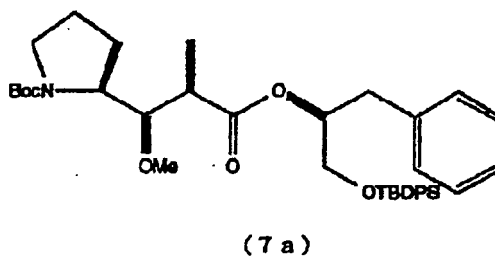
【化6】

(10)

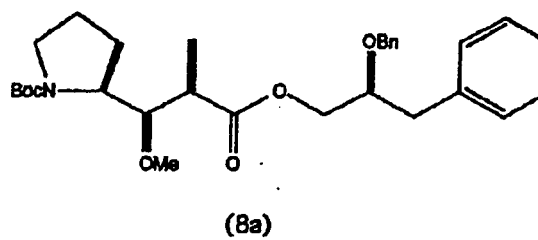
特開平9-77791



DCC, DMAP, CSA
(74%)



DCC, DMAP, CSA
(86%)



【0048】

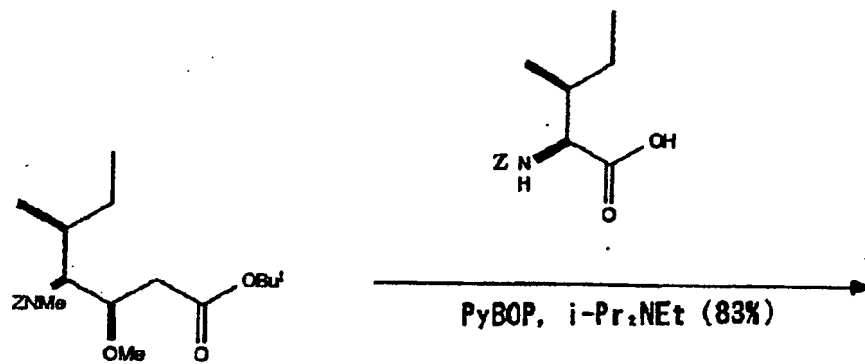
【化7】

(11)

特開平9-77791

1) H_2 , 10% Pd/C

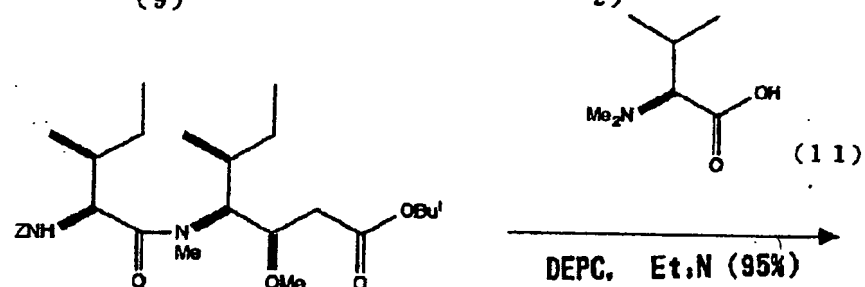
2)



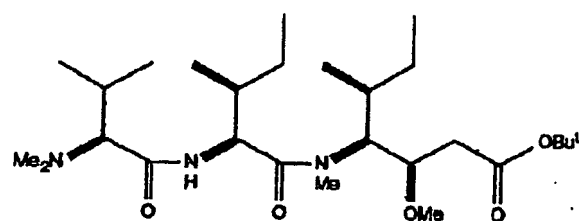
(9)

1) H_2 , 10% Pd/C

2)



(10)



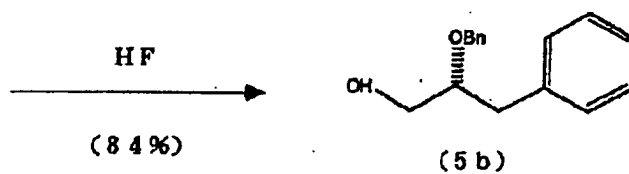
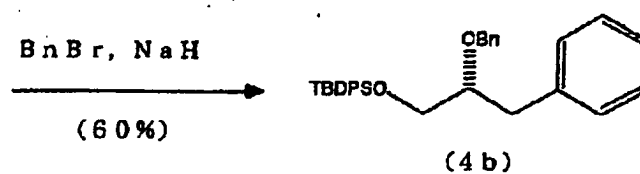
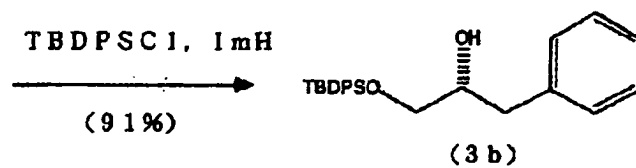
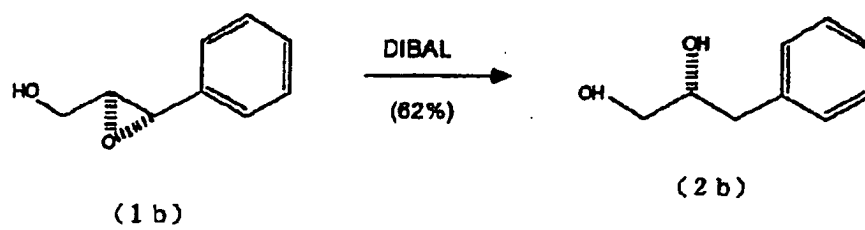
(12)

【0049】

【化8】

(12)

特開平9-77791

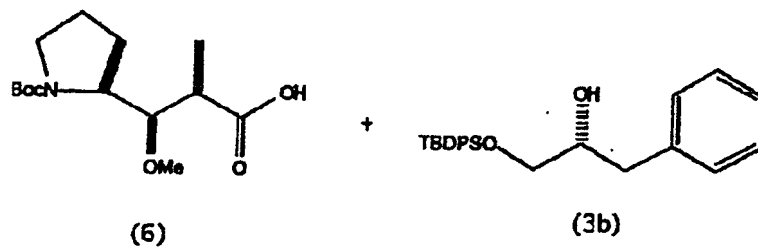


【0050】

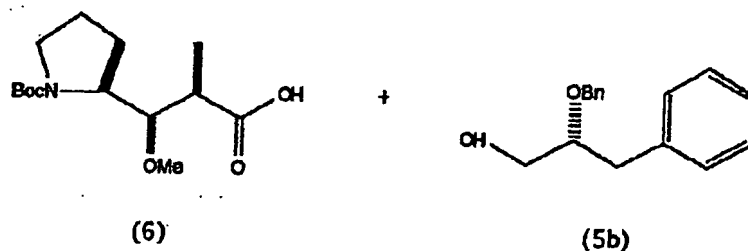
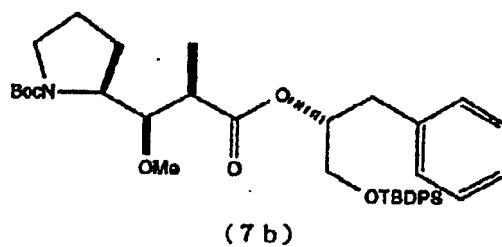
【化9】

(13)

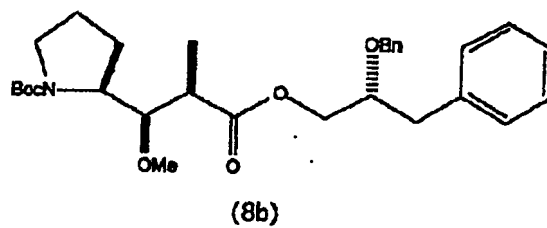
特開平9-77791



DCC, DMAP, CSA
(77%)

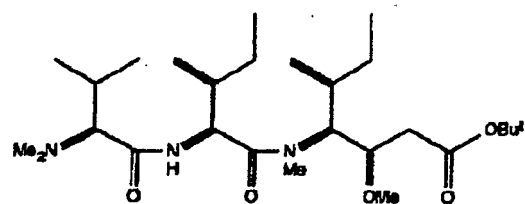


DCC, DMAP, CSA
(75%)



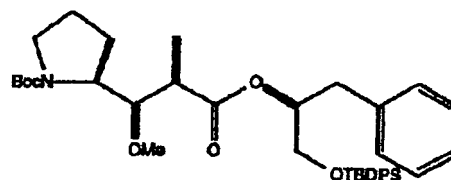
【0051】

【化10】

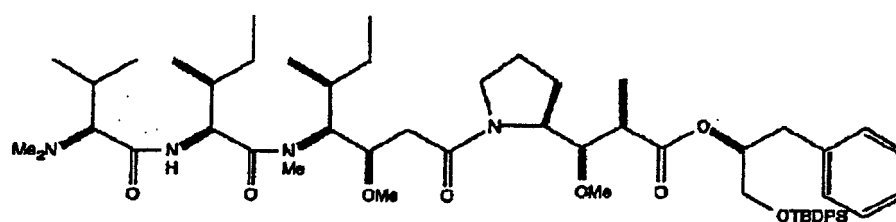


(12)

+

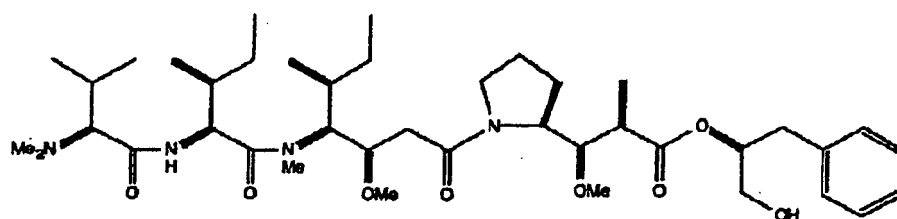


(7a)

DEPC, Et₃N (46%)

(13a)

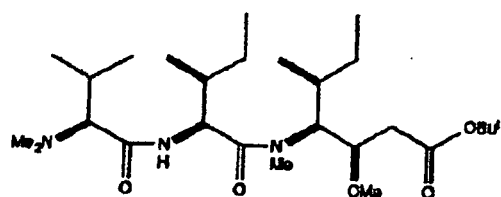
HF (91%)



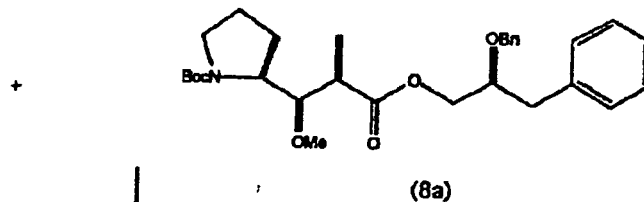
(21) Isodolastatin H

【0052】

【化11】

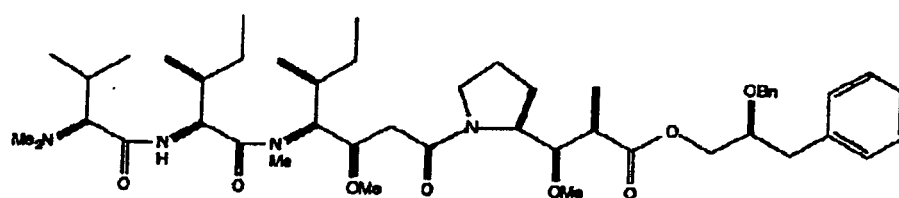


(12)



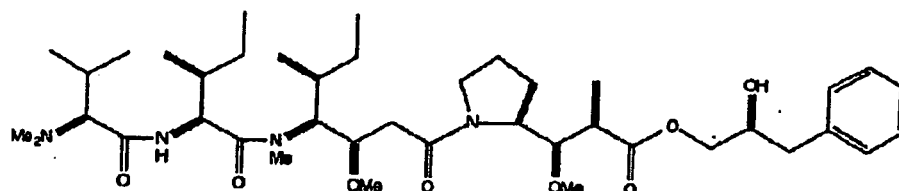
(8a)

DEPC, Et₃N
(87%)



(14a)

H₂, 10% Pd/C, AcOH (77%)



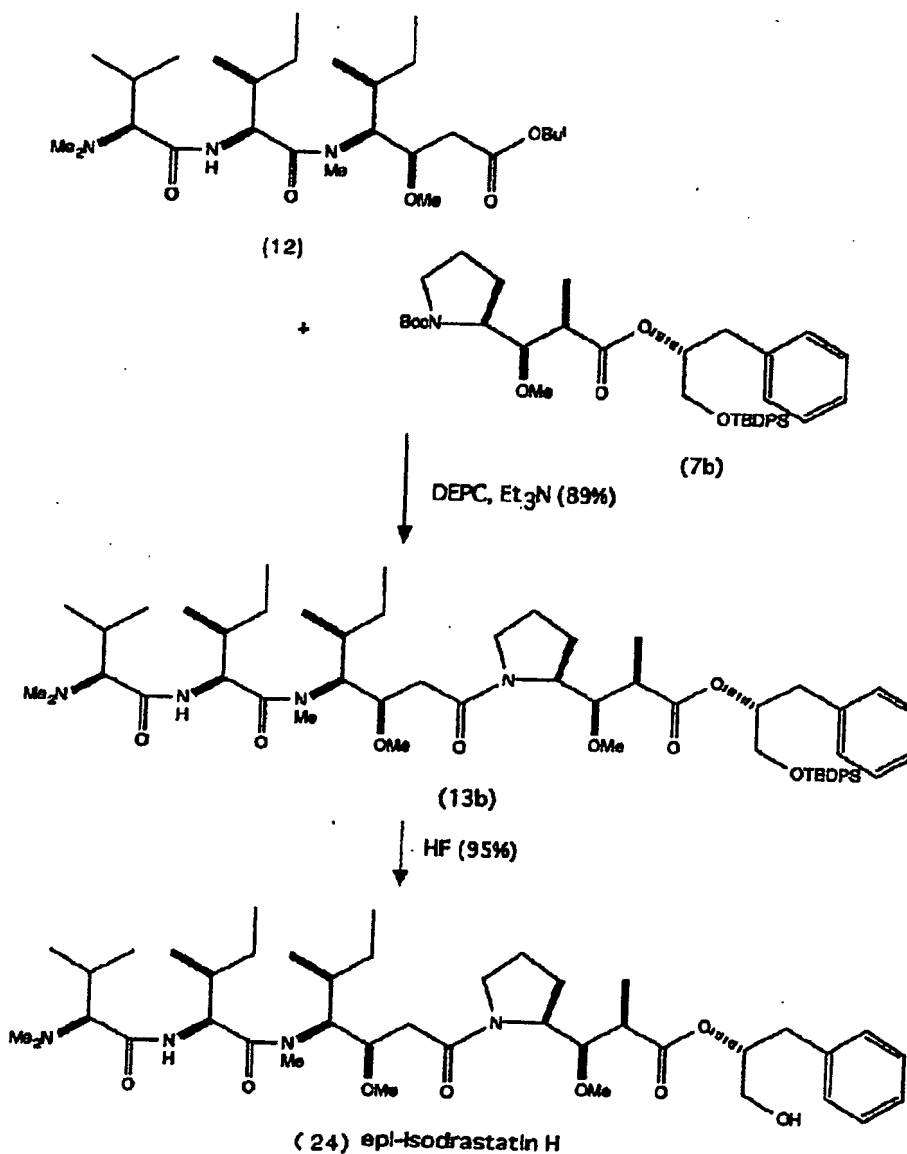
(22) dolastatin H

【0053】

【化12】



【化13】



【0055】上記反応式において、各略号は次のとおり の意味を有する。

DIBAL	水素化ジイソブチルアルミニウム
TBDPSCI	塩化tert-ブチルジフェニルシリル
ImH	イミダゾール
TBDPS	tert-ブチルジフェニルシリル基
Bn	ベンジル基
LHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
Boc	tert-ブトキシカルボニル基
Me	メチル基
DCC	ジクロロヘキシルカルボジイミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
CSA	(±)-10-カンファースルホン酸
Z	ベンジルオキシカルボニル基
But	tert-ブチル基
DEPC	ジエチルリン酸シアニド
Et	エチル基

i-Pr イソプロピル

【0056】実施例1

ドラスタチンH及びイソドラスタチンHの精製法

三重県志摩郡志摩町越賀あずり浜にて1993年4月に採集したタツナミガイ (*Dolabella auricularia*) (33kg) の内臓 (20kg) をメタノール (40L) と共に粉碎し、3ヶ月間室温にて放置した。

【0057】混合物をろ過してろ液を2Lまで濃縮した。得られた水混合物を酢酸エチル (2L) で3回抽出した後、有機層を合わせて減圧濃縮すると油状物 (91.4g) が得られた。この油状物をメタノール水 (9:1) (1L) に溶かしヘキサン (1L) で2度脱脂を行った後、メタノール水層を減圧濃縮すると油状物 (30.8g) が得られた。

【0058】この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離した。溶出溶媒にはベンゼン-酢酸エチル (1:1)、酢酸エチル、酢酸エチル-メタノール (95:5、9:1、4:1)、メタノールを順次用いた。酢酸エチル、メタノール (9:1) で溶出する画分 (1.46g) をHPLC (高速液体クロマトグラフィー) により分離した。条件: Fuji Silysia Micro Bead Silica Gel 4 B、ベンゼン-酢酸エチル-メタノール (80:16:4) から (0:80:20) (直線グラジエント)、6 mL/min。

【0059】ベンゼン、酢酸エチル-メタノール (28:58:14) から (18:66:16) で溶出する画分 (371mg) をODS (Nacalai Tesque Cosmosil 75C₁₈-OPN) カラムクロマトグラフィーにより分離した。溶出溶媒にはメタノール-水 (4:1)、メタノールを順次用いた。メタノール-水 (4:1) で溶出する画分 (300mg) をMPLCにより分離した。条件: Nomura Chemical Develosil ODS30/60、70%から100% MeOH (直線グラジエント)、5 mL/min。メタノール-水 (92:8) からメタノールで溶出する画分 (46mg) をHPLCにより分離した。条件: Develosil ODS10/20 (20×250mm)、50%から60% CH₃CN (直線グラジエント)、5 mL/min、UV (215 nm) 検出。

【0060】ドラスタチンHおよびイソドラスタチンHを含む画分 (16mg) をシリカゲル分取TLC (薄層クロマトグラフィー) により分離した。展開溶媒にはクロロホルム-アセトン-メタノール (20:7:3) を用いた。ドラスタチンHおよびイソドラスタチンHを含む画分 (4mg) をシリカゲル分取TLC [CHCl₃-CH₃OH (12:1) で分離した後、HPLC [Develosil ODS10 (20×250mm)、

CH₃CN-0.01MNH₄OCOCH₃ (7:3)、5 mL/min、UV (215 nm) 検出] により精製し、純粋なドラスタチンH (0.3mg) およびイソドラスタチンH (0.3mg) を得た。得られたドラスタチンHおよびイソドラスタチンHの性状および物性は以下のようであった。

【0061】形状:

無色無定形粉末

溶解性: メタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼンに可溶、水に難溶。クロマトグラフィーにおける挙動: シリカゲルTLC [展開溶媒: CHCl₃-CH₃OH (10:1)] で共にR_f値0.60、HPLC [Develosil ODS10 (20×250mm)、CH₃CN-0.01MNH₄OCOCH₃ (7:3)、5 mL/min: UV (215 nm) 検出] で保持時間42分 (ドラスタチンH) および46分 (イソドラスタチンH) を示す。

【0062】物理定数及びスペクトルデータ:

ドラスタチンH

分子式: C₄₁H₇₁N₄O₈, [α]_D²⁵ -56° (c0.04, CH₃OH)。

IR (CHCl₃): 3425, 1730, 1660, 1635, 1495, 1455, 1260, 1095, 1060 cm⁻¹。

UV (CH₃OH): 208 nm (ε23000)

【0063】¹H NMR (600 MHz, C₆D₆): δ0.86 (t, J=7.7 Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.7 Hz, 3H), 0.93 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.06 (m, 1H), 1.11 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.30 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.57 (dq, J=10.3, 7.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, J=13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.84 (dd, J=13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.76 (dd, J=11.0, 1.9 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.28 (ddd, J=6.3, 4.2, 1.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=10.3, 1.5 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.

60 (dd, $J=11.0, 9.5$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J=8.8, 8.1$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 5.26 (d, $J=3.4$ Hz, 1

H), 6.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 5H).

高分解能FABMS: 測定値

747, 5294.

$C_{41}H_{71}N_4O_8$ (MH^+) としての計算値

747, 5272.

【0064】イソドラスタチンH

分子式: $C_{41}H_{71}N_4O_8$.

$[\alpha]_D^{25} -47^\circ$ (c0.04, CH_3OH).

IR ($CHCl_3$): 3425, 1725, 1660, 1635, 1495, 1455, 1260, 1095, 1060 cm^{-1} .

UV (CH_3OH): 208 nm (ϵ 23000)

【0065】 1H NMR (600MHz, C_6D_6): δ 0.85 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.07 (m, 1H), 1.11 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.22 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.90 (m, 1H),

1.92 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.29 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.51 (dq, $J=10.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.77 (dd, $J=14.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.93 (dd, $J=14.0, 7.5$ Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.80 (ddd, $J=13.0, 7.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.90 (ddd, $J=13.0, 7.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.27 (dd, $J=10.6, 1.1$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J=8.8, 7.6$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 5.21 (dd, $J=7.5, 7.0$ Hz, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.07-7.15 (m, 5H).

高分解能FABMS: 測定値

747, 5309.

$C_{41}H_{71}N_4O_8$ (MH^+) としての計算値

747, 5272.

【0066】実施例2

化合物2aの合成

200mlのナス型フラスコに化合物(1a) (Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5765-5780の方法で合成した。) 492mg (3.28mmol) を量り取り、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジクロロメタン7.0mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液に水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0Mヘキサン溶液9.85ml (9.85mmol) を7分間かけて加え、0℃にて30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル5.0mlを加えた。氷浴をはずしてエーテル30mlおよび1M塩酸30mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を分液し、水層をエーテル(2×50ml)にて抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(20ml)にて洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル50g、ヘキサン-酢酸エチル(1:1→1:2)〕にて精製すると目的の化合物(2a) 307mg (収率62%) が無色結晶として得られた。

(Bergstein, W.; Kleemann, A.; Martens, J. Synthesis 1981, 76-78とCardillo, G.; Oren

a, M.; Romero, M.; Sandri, S. Tetrahedron 1989, 45, 1501-1508の方法)

【0067】無色針状結晶

mp 46-47℃ (ヘキサン- CH_2Cl_2)

$[\alpha]_D^{18} -35.4^\circ$ (c1.00, C_2H_5OH)
文献値 (Bergstein, W.; Kleemann, A.; Martens, J. Synthesis 1981, 76-78): $[\alpha]_D^{20} -36^\circ$ (c1, C_2H_5OH)

【0068】実施例3

化合物(2b)の合成

化合物(2a)の合成と同様の操作により、アルコール(1b) (Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5765-5780とMilloni, P.; Della Torre, A.; Lazzari, E.; Mazzini, G.; Meroni, M. Tetrahedron 1985, 41, 1393-1399の方法で合成した。) 526mg (3.51mmol) より目的の化合物(2b) 326mg (収率62%) が無色結晶として得られた。

【0069】無色針状結晶

mp 45-46°C (ヘキサン-CH₂Cl₂)

$[\alpha]_D^{22}$ -29.9° (c1.05, C₂H₅OH)

文献値 (Cardillo, G.; Orena, M.; Romero, M.; Sandri, S. Tetrahedron 1989, 45, 1501-1508)

$[\alpha]_D$ -33.2° (c1, C₂H₅OH)

【0070】実施例4

化合物(3a)の合成

10mlのナス型フラスコに化合物(2a) 184mg (1.22mmol)とイミダゾール182mg (2.68mmol)を量り取り、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジメチルホルムアミド1.0mlに溶解した。0°Cに冷却したこの溶液に塩化tert-ブチルジフェニルシリル0.35ml (1.3mmol)を加え、室温にて20分間攪拌した。反応混合物にベンゼン-酢酸エチル(1:1) 50mlを加え、この溶液を10%クエン酸水溶液(5ml)、水(5ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)、水(5ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)に順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグ

高分解能質量スペクトル分析(FAB)

測定値

C₂₅H₃₀O₂ Si Na (MNa⁺)としての計算値

【0072】実施例5

化合物(3b)の合成

化合物(3a)の合成と同様の操作により、ジオール(2b) 227mg (1.49mmol)よりシリルエーテル(3b) 531mg (収率91%)が無色油状物として得られた。

$[\alpha]_D^{25}$ -0.30° (c1.71, CHCl₃)

【0073】実施例6

化合物(4a)の合成

200mlのナス型フラスコに化合物(3a) 1.88g (4.82mmol)を量り取り、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジメチルホルムアミド7.50mlに溶解した。この溶液に臭化ベンジル2.90ml (24.4mmol)、ついでリチウムヘキサメチルジシラジドの1.0Mテトラヒドロフラン溶液7.20ml (7.20mmol)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液30mlを加え、ヘキサン-ベンゼン(1:1)(200ml, 2×100ml)で抽出した。有機層を合わせ、水(30ml)、飽和塩化ナトリ

高分解能質量スペクトル分析(FAB)

測定値

C₃₂H₃₆O₂ Si Na (MNa⁺)としての計算値

【0075】実施例7

化合物(4b)の合成

化合物(4a)の合成と同様の操作により、化合物(3b) 203mg (0.521mmol)より化合物(4

ラフィー〔シリカゲル25g、ヘキサン-酢酸エチル(20:1→10:1)〕にて精製すると、目的の化合物(3a) 368mg (収率78%)が無色油状物として得られた。

$[\alpha]_D^{28}$ -0.30° (c1.04, CHCl₃)

IR (CHCl₃)

3580, 1600, 1585, 1495, 1470, 1425, 1115, 1080, 820 cm⁻¹

【0071】¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ 1.08 (9H, s), 2.43 (1H, d, J=4.3Hz), 2.77 (2H, d, J=6.6Hz), 3.57 (1H, dd, J=10.0, 6.4Hz), 3.67 (1H, dd, J=10.0, 4.0Hz), 3.94 (1H, m), 7.12-7.31 (5H, m), 7.32-7.48 (6H, m), 7.60-7.75 (4H, m)

MS (FAB)

m/z 413 (MNa⁺, 22), 199 (46), 135 (100), 117 (53)

413.1928 (+1.5mmu)

413.1913

ウム水溶液(30ml)にて順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル(FL60D) 150g、ヘキサン-エーテル(90:1)を2回行うことにより精製すると目的の化合物(4a) 1.74g (収率75%)が無色油状物として得られた。

$[\alpha]_D^{30}$ -34.1° (c1.19, CHCl₃)

【0074】IR (CHCl₃)

1600, 1585, 1495, 1475, 1455, 1425, 1115, 1080, 820 cm⁻¹

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ 1.09 (9H, s), 2.81 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.63-3.80 (3H, m), 4.36 (1H, d, J=11.6Hz), 4.52 (1H, d, J=11.6Hz), 7.10-7.45 (16H, m), 7.63-7.73 (4H, m)

MS (FAB)

m/z 503 (MNa⁺, 54), 197 (57), 135 (100), 105 (45)

503.2410 (+2.7mmu)

503.2383

b) 149mg (収率60%)が無色油状物として得られた。(ただし塩基としてLHMDSのかわりにNaOHを使用した。)

$[\alpha]_D^{25}$ -34.8° (c0.742, CHCl₃)

【0076】実施例8

化合物(5a)の合成

500mlのポリプロピレン製容器に化合物(4a) 1.73g (3.60mmol)を量り取り、アセトニトリル60mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液に47%フッ化水素酸30ml (810mmol)を加え、0℃にて30分間、室温にて2時間、激しく攪拌した。氷-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1:1)混合液2Lに、反応混合物をゆっくりと加えた後、エーテル(800ml、2×400ml)にて抽出した。有機層を合わせ飽和塩化ナトリウム水溶液(200ml)にて洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル100g、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)〕にて精製すると、化合物(5a) 848mg (収率97%)が無色油状物として得られた。

高分解能質量スペクトル分析(FAB)

測定値

265.1208 (+0.3mmu)

 $C_{16}H_{18}O_2 Na$ (MNa⁺)としての計算値

265.1205

【0078】実施例9

化合物(5b)の合成

化合物(5a)の合成と同様の操作により、化合物(4b) 83mg、(0.17mmol)より目的の化合物(5b) 35mg (収率84%)が無色油状物として得られた。

$[\alpha]_D^{25} -13.5^\circ$ (c0.646, CHCl₃)

【0079】実施例10

化合物(7a)の合成

20mlの枝付きフラスコにカルボン酸(6) (Shiori, T.; Hayashi, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron* 1993, 49, 1913-1924の方法で合成した) 72.7mg (0.253mmol), 化合物(3a) 67.2mg (0.172mmol), 4-ジメチルアミノピリジン21.0mg (0.172mmol), および(±)-10-カンファースルホン酸20.0mg (0.086mmol)を量り取り、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジクロロメタン2.0mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液にジクロロヘキシルカルボジイミド96.4mg (0.467mmol)を加え、0℃にて6時間攪拌した。反応混合物を綿栓ろ過し、不溶物をヘキサン-ベンゼン(1:1)10mlにて洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、減圧濃縮した後、さらに綿栓ろ過し、不溶物をヘキサン-ベンゼン(1:1)5mlにて洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、減圧濃縮した。得られた油状物をカ

高分解能質量スペクトル分析(FAB)

測定値

 $C_{39}H_{53}O_6 SiNa$ (MNa⁺)としての計算値

682.3539

【0081】実施例11

化合物(7b)の合成

【0077】 $[\alpha]_D^{29} -14.5^\circ$ (c1.77, CHCl₃)

IR (CHCl₃)

3580, 3460 (br), 1600, 1585, 1495, 1455, 1395, 1350, 1100, 1085, 1070, 1040, 1030, 915 cm⁻¹

¹HNMR (270MHz, CDCl₃)

δ 2.08 (1H, brt, J=4.6Hz), 2.81 (1H, dd, J=13.5, 6.9Hz), 2.94 (1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 3.49 (1H, m), 3.58-3.76 (2H, m), 4.49 (1H, d, J=11.6Hz), 4.55 (1H, d, J=11.6Hz), 7.16-7.38 (10H, m)

MS (FAB)

m/z 265 (MNa⁺, 100)

ムクロマトグラフィー〔シリカゲル10g、ヘキサン-酢酸エチル(15:1→10:1)〕にて精製すると、目的の化合物(7a) 84.3mg (収率74%)が無色油状物として得られた。

【0080】 $[\alpha]_D^{30} -41.9^\circ$ (c1.26, CHCl₃)

IR (CHCl₃)

1725, 1680, 1600, 1590, 1500, 1475, 1455, 1430, 1400, 1395, 1365, 1255, 1160, 1115, 820 cm⁻¹

¹HNMR (270MHz, CDCl₃)

δ 1.07 (9H, s), 1.13-1.22 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.55-1.74 (2H, m), 1.74-1.97 (2H, m), 2.30-2.54 (1H, m), 2.82-2.9 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J=13.9, 5.9Hz), 3.12-3.26 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.34-3.90 (5H, m), 5.16-5.32 (1H, m), 7.13-7.30 (6H, m), 7.61-7.76 (4H, m)

MS (FAB)

m/z 682 (MNa⁺, 16), 660 (MH⁺, 4), 560 (49), 239 (15), 197 (37), 170 (36), 135 (100), 114 (40)

682.3519 (-2.0mmu)

20mlのナス型フラスコにカルボン酸(6) (Shiori, T.; Hayashi, K.; Hamada

a, Y. Tetrahedron 1993, 49, 1913-1924の方法で合成した) 84.5mg (0.294mmol), 化合物(3b) 77.6mg (0.1999mmol), 4-ジメチルアミノピリジン 24.3mg (0.199mmol), および(±)-10-カンファースルホン酸 23.1mg (0.100mmol) を量り取り、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジクロロメタン 2.5ml に溶解した。0℃に冷却したこの溶液にジクロヘキシルカルボジイミド 100mg (0.485mmol) を加え、0℃にて6時間攪拌した。反応混合物を綿栓ろ過し、不溶物をヘキサン-ベンゼン(1:1) 10ml にて洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、減圧濃縮した後、さらに綿栓ろ過し、不溶物をヘキサン-ベンゼン(1:1) 7ml にて洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル 10g, ヘキサン-酢酸エチル(15:1→10:1)〕にて精製すると、目的の化合物(7b) 101mg (収率 77%) が無色油状物として得られた。

【0082】 $[\alpha]_D^{26} -8.71^\circ$ (c1.01, C

高分解能質量スペクトル分析(FAB)

測定値

$C_{39}H_{54}NO_6$ Si (MH⁺) としての計算値

【0083】実施例12

化合物(8a)の合成

100ml のナス型フラスコにカルボン酸(6) (Shiori, T.; Hayashi, K.; Hamada, Y. Tetrahedron 1993, 49, 1913-1924の方法で合成した) 32mg (2.55mmol), 化合物(5a) 515mg (2.13mmol), 4-ジメチルアミノピリジン 62.8mg (0.514mmol), および(±)-10-カンファースルホン酸 60.2mg (0.259mmol) を量り取り、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジクロロメタン 15.0ml に溶解した。0℃に冷却したこの溶液にジクロヘキシルカルボジイミド 639mg (3.10mmol) を加え、0℃にて12時間攪拌した。反応混合物を綿栓ろ過し、不溶物をヘキサン-ベンゼン(1:1) 10ml にて洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル 120g, ヘキサン-酢酸エチル(10:1)〕にて精製すると、目的の化合物(8a) 940mg (収率 86%) が無色油状物として得られた。

高分解能質量スペクトル分析(FAB)

測定値

$C_{39}H_{54}NO_6$ Si (MH⁺) としての計算値

【0085】実施例13

化合物(8b)の合成

20ml のナス型フラスコにカルボン酸(6) 43mg

HCl₃)

IR (CHCl₃)

1725, 1680, 1600, 1590, 1500, 1475, 1455, 1430, 1400, 1395, 1365, 1255, 1160, 1115, 820 cm⁻¹

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ 1.06 (9H, s), 1.07-1.15 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.53-1.96 (4H, m), 2.34-2.52 (1H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.13-3.25 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.46-3.95 (5H, m), 5.14-5.25 (1H, m), 7.12-7.48 (11H, m), 7.55-7.74 (4H, m)

MS (FAB)

m/z 660 (MH⁺, 11), 560 (93), 239 (17), 199 (39), 170 (65), 135 (100), 114 (70)

660.3741 (+2.1mmu)

660.3720

【0084】 $[\alpha]_D^{30} -40.0^\circ$ (c1.34, CHCl₃)

IR (CHCl₃)

1730, 1680, 1600, 1495, 1475, 1455, 1400, 1365, 1245, 1160, 1095, 1025, 900, 865 cm⁻¹ ¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ 1.27 (3H, d, J=6.9Hz), 1.47 (9H, s), 1.55-1.74 (1H, m), 1.74-2.05 (3H, m), 2.47-2.63 (1H, m), 2.79-2.99 (2H, m), 3.13-3.29 (1H, m), 3.32-3.62 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.65-4.18 (5H, m), 4.45 (1H, d, J=11.6Hz), 4.56 (1H, brd, J=11.6Hz), 7.16-7.33 (10H, m)

MS (FAB)

m/z 534 (MNa⁺, 100), 512 (MH⁺, 8), 478 (18), 456 (6), 412 (9), 170 (69), 138 (44), 114 (89)

534.2853 (+2.2mmu)

534.2831

(0.15mmol), 化合物(5b) 29mg (0.12mmol), および4-ジメチルアミノピリジン 8.3mg (0.068mmol) を量り取り、系内を

窒素雰囲気下とした後、無水ジクロロメタン1.3mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド40mg (0.20mmol)を加え、0℃にて4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル9g, ヘキサン-酢酸エチル(7:1→6:1)〕にて精製すると目的の化合物(8b)46mg (収率75%)が無色油状物として得られた。

【0086】 $[\alpha]_D^{27} -20.9^\circ$ (c0.864, CHCl_3)

IR (CHCl_3)

1730, 1680, 1495, 1475, 1455, 1400, 1365, 1245, 1160, 1095,

高分解能質量スペクトル分析 (FAB)

測定値

$\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_8 \text{ Na (MNa}^+)$ としての計算値

【0087】実施例14

化合物(10)の合成

100mlのナス型フラスコにエステル(9) (Tomiooka, K.; Kanai, M.; Koga, K. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 2395-2398の方法で合成した) 518mg (1.32mmol)を量り取り、メタノール6.6mlに溶解した。この溶液へ10%パラジウム-炭素134mgを加え、系内を窒素雰囲気下とした後、室温にて70分間激しく攪拌した。ろ液と洗液を合わせて減圧濃縮した後、ベンゼン10mlを加え減圧濃縮する操作を3回行った。得られた粗アミンは、精製することなく次の反応に用いた。

【0088】100mlのナス型フラスコに上記の反応生成物と α -L-イソイシン525mg (1.98mmol)を入れ、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジクロロメタン5.0mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液にbenzotriazol-1-yl oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) 1.04g (2.01mmol), について無水エチルジソプロピルアミン0.70ml (4.0mmol)を加えた後、0℃から徐々に室温まで昇温しつつ17.5時間攪拌した。反応混合物にベンゼン-酢酸エチル(1:3)200mlを加え、得られた溶液を10%クエン酸溶液(20ml)、水(20ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(20ml)にて順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー〔①シリカゲル120g, ヘキサン-酢酸エチル(9:1→8:1) ②シリカゲル(FL60D)100g, ヘキサン-酢酸エチル(20:1→1

高分解能質量スペクトル分析 (FAB)

測定値

1025, 900, 865 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3)

δ 1.25 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.56-2.04 (4H, m), 2.46-2.66 (1H, m), 2.76-2.98 (2H, m), 3.14-3.29 (1H, m), 3.40-3.62 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.65-4.36 (5H, m), 4.41-4.66 (2H, m), 7.16-7.34 (10H, m)

MS (FAB)

m/z 534 (MNa^+ , 6), 512 (MH^+ , 9), 456 (7), 412 (100), 170 (70), 138 (26), 114 (86)

534.2838 (+0.7mmu)

534.2831

5:1→10:1) ③ODS100G, メタノール-水(85:15→90:10) ④ODS10G, メタノール-水(80:20) ⑤シリカゲル40g, ヘキサン-酢酸エチル(3:1)〕にて順次精製すると、目的の化合物(10)550mg (収率83%)が無色油状物として得られた。

【0089】 $[\alpha]_D^{30} -8.75^\circ$ (c1.29, CHCl_3)

IR (CHCl_3)

3430, 1715, 1640, 1505, 1455, 1410, 1365, 1295, 1235, 1155, 1095, 1040, 1025, 840 cm^{-1} $^1\text{H NMR}$ (270MHz, CDCl_3) (rotamer ratio 5:1) δ 0.83 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 0.95-1.17 (2H, m), 0.96 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 1.26-1.82 (4H, m), 1.44 (1.5H, s), 1.45 (7.5H, s), 2.30 (1H, dd, $J=15.5, 8.9\text{Hz}$), 2.41 (0.17H, dd, $J=15.8, 3.0\text{Hz}$), 2.44 (0.83H, dd, $J=15.5, 2.6\text{Hz}$), 2.76 (0.5H, s), 2.97 (2.5H, s), 3.33 (0.5H, s), 3.34 (2.5H, s), 3.68 (0.17H, dd, $J=9.2, 5.0\text{Hz}$), 3.88 (0.83H, m), 3.98 (0.17H, m), 4.57-4.84 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.44 (0.83H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.60 (0.17H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.28-7.40 (5H, m)

MS (FAB)

m/z 529 (MNa^+ , 100), 473 (60)

529.3275 (+2.1mmu)

$C_{28}H_{46}N_2O_6Na$ (MNa^+) としての計算値 529.3254

【0090】実施例15

化合物(12)の合成

50mlナス型フラスコに化合物(10) 354mg (0.700mmol)を量り取り、メタノール3.5mlに溶解した。この溶液へ10%パラジウム-炭素70mgを加え、系内を水素雰囲気下とした後、室温にて30分間激しく攪拌した。メンブランフィルターにて反応混合物をろ過し、残渣をメタノール8mlにて洗浄した。ろ液と洗液を合わせ減圧濃縮した後、ベンゼン10mlを加え減圧濃縮する操作を3回行った。得られた粗アミンは精製することなく次の反応に用いた。30mlのナス型フラスコに上記の反応生成物とN,N-ジメチル-L-バリン(11) (Bowman, R. E.; Stroud, H. H., *J. Chem. Soc.* 1950, 1342-1345の方法で合成した) 125mg (0.866mmol)を入れ、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジメチルホルムアミド2.0mlに溶解した。

【0091】0℃に冷却したこの溶液にジエチルリン酸シアニド0.13ml (0.86mmol)、ついで無水トリエチルアミン0.12ml (0.86mmol)を加えた後、0℃にて2時間攪拌した。反応混合物をベンゼン-酢酸エチル(1:2) 100mlと10%クエン酸水溶液10mlとで分配し、得られる水層に炭酸水素ナトリウムを加えてpH9とした後、クロロホルム(3×80ml)にて抽出した。有機層を合わせ飽和塩化ナトリウム水溶液(20ml)にて洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー〔ODS 20g, メタノール-水(80:20)〕にて精製すると、目的化合物(12) 331mg (収率95%)が無色結晶として得られた。

無色プリズム状結晶

mp 58-59℃ (ペンタン)

$[\alpha]_D^{27} -43.4^\circ$ (c0.579, CH_3OH)

高分解能質量(元素分析)

測定値

C, 64.72; H, 10.67; N, 8.36

計算値

$C_{27}H_{53}N_3O_5$: C, 64.89; H, 10.69; N, 8.41

【0092】実施例16

化合物(13a)の合成

20mlの枝付きフラスコに化合物(12) 16.5mg (0.0331mmol)および化合物(7a) 21.7mg (0.0329mmol)を量り取り、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジクロロメタン0.20mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液にトリフルオロ酢酸0.20mlを加えた後、0℃にて1時間、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、ベンゼン5mlを加え減圧濃縮する操作を5回行った。得られた粗アミンのトリフルオロ酢酸塩と粗カルボン酸は、精製することなく次の反応に用いられた。

【0091】IR ($CHCl_3$)

3430, 3370, 1720, 1660, 1635, 1500, 1460, 1410, 1370, 1300, 1240, 1150, 1095, 1035, 840 cm^{-1}

1H NMR (270MHz, $CDCl_3$) (rotamer ratio 15:1) δ 0.80 (3H, t, J=7.4Hz), 0.89 (3H, t, J=6.9Hz), 0.95-1.42 (3H, m), 0.99 (3H, d, J=6.6Hz), 1.00 (3H, d, J=6.6Hz), 1.44 (0.56H, s), 1.46 (8.44H, s), 1.52-1.85 (3H, m), 2.07 (1H, dqq, J=6.6, 6.6, 6.6Hz) octet, 2.24 (5.63H, s), 2.20-2.37 (1H, m): major rotamer δ 2.29 (0.94H, dd, J=15.5, 9.6Hz), 2.27 (0.37H, s), 2.38-2.51 (1H, m): major rotamer δ 2.45 (0.94H, dd, J=15.5, 2.3Hz), 2.42 (1H, d, J=6.6Hz), 2.75 (0.19H, s), 3.01 (2.81H, s), 3.34 (2.81H, s), 3.35 (0.19H, s), 3.68 (0.06H, dd, J=10.1, 5.0Hz), 3.88 (0.94H, m), 3.96 (0.06H, m), 4.75 (0.94H, m), 4.81 (0.94H, dd, J=9.2, 7.3Hz), 5.09 (0.06H, dd, J=9.2, 3.7Hz), 6.81 (0.94H, d, J=9.2Hz), 7.04 (0.06H, d, J=9.2Hz)

MS (FAB)

m/z 522 (MNa^+ , 100), 466 (76), 100 (52)

【0093】20mlの枝付きフラスコに上記の反応混合物を入れ、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジメチルホルムアミド0.30mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液にジエチルリン酸シアニド0.010ml (0.061mmol)、ついで無水トリエチルアミン0.025ml (0.18mmol)を加えた後、0℃にて1時間攪拌した。反応混合物をヘキサノール-エーテル(1:1) 10mlと10%クエン酸水溶液(5ml)にて洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物を分取薄層クロマトグラフィー〔シリカゲル、100×200×0.25mm×4枚、クロロホルム-メタノール(10:1)〕、次にカラムクロマトグラフィー〔OD

S3g, メタノール-水 (80:20→90:10))
にて精製すると目的の化合物 (13a) 15mg (収率
46%) が無色油状物として得られた。

$[\alpha]_D^{25} -45.9^\circ$ (c0.320, CH₃OH)
IR (CHCl₃)

3430, 3360, 1725, 1655, 1635,
1500, 1455, 1415, 1260, 1165,
1095cm⁻¹

【0094】¹HNMR (270MHz, CDCl₃)
(rotamer ratio 3:1)

δ 0.77-1.33 (20H, m), 1.06 (6.
8H, s), 1.08 (2.2H, s), 1.19
(0.7H, d, J=6.9Hz), 1.20 (2.3
H, d, J=6.9Hz), 1.27-1.47 (1
H, m), 1.50-2.17 (8H, m), 2.20

高分解能質量スペクトル分析 (FAB)

測定値

C₅₇H₈₈N₄O₈SiNa (MNa⁺)

【0095】実施例17

化合物 (13b) の合成

20ml の枝付きフラスコに化合物 (12) 40.1mg
(0.0804mmol) を量取り、系内を窒素雰
囲気下とした後、無水ジクロロメタン0.50ml に溶
解した。0℃に冷却したこの溶液にトリフルオロ酢酸
0.50ml を加えた後、室温にて1時間攪拌して混合
物3を得た。20ml のナス型フラスコに化合物 (7
b) 53.2mg (0.0807mmol) を量取り、
系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジクロロメタン
0.50ml に溶解した。0℃に冷却したこの溶液にトリ
フルオロ酢酸0.50ml を加えた後、0℃にて1時
間攪拌して混合物4を得た。

【0096】20ml のナス型フラスコに上記の混合物
3と混合物4を合わせ減圧濃縮した後、ベンゼン5ml
を加え、減圧濃縮する操作を3回行った。得られた粗カ
ルボン酸および粗アミンのトリフルオロ酢酸塩は、精製
することなく次の反応に用いた。10ml のナス型フラ
スコに上記の生成物を入れ、系内を窒素雰囲気下とした
後、無水ジメチルホルムアミド0.80ml に溶解し
た。0℃に冷却したこの溶液にジエチルリン酸ジアニド
0.020ml (0.12mmol)、ついで無水トリ
エチルアミン0.050ml (0.36mmol) を加
えた後、0℃にて2時間攪拌した。反応混合物にベンゼ
ン30ml および水10ml を加えた。pH10になる
まで炭酸ナトリウムを加えた後、分液し、水層をベンゼ
ン (2×30ml) にて抽出した。有機層を合わせ水
(10ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10ml)

高分解能質量スペクトル分析 (FAB)

測定値

C₅₇H₈₉N₄O₈Si (MH⁺)

-2.54 (4H, m), 2.25 (4.5H, s),
2.27 (1.5H, s), 2.82-3.14 (2
H, m), 3.02 (2.3H, s), 3.08 (0.
7H, s), 3.19-3.50 (2H, m), 3.2
9 (4H, s), 3.32 (0.7H, s), 3.35
(0.7H, s), 3.63-4.30 (5H, m),
4.64-5.11 (2H, m), 5.13-5.34
(1H, m), 6.87 (1H, d, J=9.2H
z), 7.12-7.30 (5H, m), 7.31-
7.49 (6H, m), 7.60-7.72 (4H,
m)

MS (FAB)

m/z 1007 (MNa⁺, 100), 666 (1
2), 559 (10), 135 (26), 100 (7
8)

1007.6300 (+3.0mmu)

C₅₇H₈₈N₄O₈SiNa (MNa⁺) としての計算値 1007.6270

にて順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状
物をカラムクロマトグラフィー [塩基性アルミナ1g、
ヘキサン-酢酸エチル (2:1→1:1→0:1)] に
て精製すると目的の化合物 (13b) 70.6mg (収
率89%) が無色油状物として得られた。

【0097】 $[\alpha]_D^{25} -29.9^\circ$ (c0.910,
CH₃OH)

IR (CHCl₃)

3430, 3360 (br), 1725, 1655, 1
635, 1500, 1455, 1415, 1260, 1
165, 1095cm⁻¹

¹HNMR (270MHz, CDCl₃)

δ 0.75-1.24 (20H, m), 1.05 (6.
8H, s), 1.07 (2.2H, s), 1.19 (3
H, d, J=6.9Hz), 1.26-1.44 (1
H, m), 1.48-2.16 (8H, m), 2.20
-2.63 (4H, m), 2.24 (4.5H, s),
2.26 (1.5H, s), 2.80-3.08 (2
H, m), 3.02 (2.3H, s), 3.10 (0.
7H, s), 3.24-3.48 (2H, m), 3.2
8 (2.3H, m), 3.31 (2.3H, s), 3.
32 (0.7H, s), 3.33 (0.7H, s),
3.60-4.22 (5H, m), 4.62-4.96
(2H, m), 5.11-5.26 (1H, m), 6.
74-6.92 (1H, m), 7.12-7.47 (1
1H, m), 7.56-7.70 (4H, m)

MS (FAB)

m/z 985 (MH⁺, 8), 100 (100)

985.6450

【0098】実施例18

化合物(14a)の合成

200mlのナス型フラスコに化合物(12)607mg (1.22mmol)を量り取り、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジクロロメタン3.0mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液にトリフルオロ酢酸3.0mlを加えた後、室温にて1.5時間攪拌して混合物1を得た。50mlのナス型フラスコに化合物(8a)650mg (1.27mmol)を量り取り、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジクロロメタン3.0mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液にトリフルオロ酢酸3.0mlを加えた後、0℃にて40分間攪拌して混合物2を得た。

【0099】200mlのナス型フラスコに上記の混合物1及び混合物2を入れ、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジメチルホルムアミド5.0mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液にジエチルリン酸シアニド0.25ml (1.5mmol)、ついで無水トリエチルアミン0.95ml (6.8mmol)を加えた後、0℃にて2時間攪拌した。反応混合物にベンゼン20mlおよび水50mlを加えた。pH11になるまで炭酸ナトリウムを加えた後、分液し、水層をベンゼン(2×100ml)にて抽出した。有機層を合わせ水(50ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(50ml)にて順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー〔①シリカゲル(FL60D)250g、ベンゼン-酢酸エチル(2:0→1:1→0:1)〕にて順次精製す

高分解能質量スペクトル分析(FAB)

測定値

859.5569(+0.8mmu)

$C_{48}H_{76}N_4O_8Na$ (MNa⁺)としての計算値

859.5561

【0102】実施例19

化合物(14b)の合成

10mlのナス型フラスコに化合物(12)29mg (0.059mmol)および化合物(8b)30mg (0.059mmol)を量り取り、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジクロロメタン0.50mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液にトリフルオロ酢酸0.50mlを加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、ベンゼン2mlを加え減圧濃縮する操作を5回行った。得られた粗アミンのトリフルオロ酢酸塩と粗カルボン酸は、精製することなく次の反応に用いた。10mlのナス型フラスコに上記の反応生成物を入れ、系内を窒素雰囲気下とした後、無水ジメチルホルムアミド0.50mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液にジエチルリン酸シアニド0.015ml (0.088mmol)、ついで無水トリエチルアミン0.040ml (0.29mmol)を加えた後、0℃にて1時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム溶液(pH1

と目的の化合物(14a)888mg(収率87%)が無色油状物として得られた。

$[\alpha]^{28}_D -49.5^\circ$ (c0.789, CH₃OH)

IR (CHCl₃)

3430, 3370 (br), 1730, 1655, 1635, 1495, 1455, 1425, 1415, 1240, 1165, 1095 cm⁻¹

【0100】¹HNMR (270MHz, CDCl₃) (rotamer ratio 4:1)

δ0.81 (3H, t, J=7.3Hz), 0.86 (3H, t, J=7.3Hz), 0.90 (3H, d, J=6.9Hz), 0.90-1.23 (2H, m), 0.96 (3H, d, J=6.3Hz), 0.99 (3H, d, J=6.3Hz), 1.00 (3H, d, J=6.9Hz), 1.23-1.44 (1H, m), 1.29 (2.4H, d, J=6.9Hz), 1.30 (0.6H, d, J=6.9Hz), 1.50-1.88 (5H, m), 1.89-2.16 (3H, m), 2.24 (4.8H, s), 2.25 (1.2H, s), 2.90 (2H, d, J=6.6Hz), 3.02 (2.4H, s), 3.09 (0.6H, s), 3.26-3.52 (2H, m), 3.29 (2.4H, s), 3.32 (0.6H, s), 3.39 (2.4H, s), 3.40 (0.6H, s), 3.68-5.08 (10H, m), 6.84 (1H, d, J=9.2Hz), 7.15-7.34 (10H, m)

【0101】MS (FAB)

m/z 859 (MNa⁺, 100), 518 (15), 100 (58)

1) 10mlを加え、得られた溶液をベンゼン(2×100ml)にて抽出した。有機層を合わせ、水(5ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(5ml)にて順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー〔塩基性アルミナ6g、ヘキサン-酢酸エチル(2:1→3:2)〕、ついでカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル3g、ベンゼン-アセトン(10:1→4:1)〕にて精製すると、目的の化合物(14b)44mg(収率89%)が無色油状物として得られた。

【0103】 $[\alpha]^{26}_D -39.8^\circ$ (c0.904, CH₃OH)

IR (CHCl₃)

3430, 3370 (br), 1730, 1655, 1635, 1495, 1455, 1425, 1415, 1240, 1165, 1095 cm⁻¹

¹HNMR (270MHz, CDCl₃) (rotamer ratio 4:1)

δ 0.76-1.22 (20H, m), 1.24-1.43 (1H, m), 1.27 (0.6H, d, $J=6.9$ Hz), 1.28 (2.4H, d, $J=6.9$ Hz), 1.50-1.85 (5H, m), 1.85-2.68 (7H, m), 2.24 (4.8H, s), 2.25 (1.2H, s), 2.68-2.97 (2H, m), 3.02 (2.4H, s), 3.08 (0.6H, s), 3.23-3.52 (2H, m), 3.2

高分解能質量スペクトル分析 (FAB)

測定値

859.5549 (-1.2 mmu)

$C_{48}H_{76}N_4O_8Na$ (MNa^+) としての計算値 859.5561

【0104】実施例20

イソドラスタチンH (21) の合成

15mlのポリプロピレン製試験管に化合物 (13a) 7.4mg (0.0075mmol) を量り取り、アセトニトリル0.10mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液に47%フッ化水素酸0.20ml (5.4mmol) を加えた後、0℃にて30分間攪拌した。氷-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1:1) 混合物5mlに反応混合物をゆっくりと加えた。pH10になるまで炭酸ナトリウムを加えた後、クロロホルム (3×10ml) にて抽出した。有機層を合わせ飽和塩化ナトリウム水溶液 (5ml) にて洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物を分取薄層クロマトグラフィー [シリカゲル、100×200×0.25mm×1枚、クロロホルム-メタノール (10:1)] にて精製すると、イソドラスタチンH (21) 5.1mg (収率91%) が無色無定形粉末として得られた。

【0105】無色プリズム状結晶

mp 84-85℃ (ヘキサン- CH_2Cl_2)

$[\alpha]_D^{25} -47.6^\circ$ (c0.0514, CH_3OH)

IR ($CHCl_3$)

3430 (br), 1725, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 1255, 1095, 1060 cm^{-1}

1H NMR (600MHz, C_6D_6)

0.85 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.87 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.94 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 0.96 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.05 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.07 (1H, m), 1.11 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 1.20 (1H, m), 1.22 (1H, m), 1.22 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.40 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.9

9 (2.4H, s), 3.32 (0.6H, s), 3.39 (2.4H, s), 3.41 (0.6H, s), 3.60-5.09 (10H, m), 6.86 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.15-7.34 (10H, m)

MS (FAB)

m/z 837 (MH^+ , 5), 100 (100)

2 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.19 (6H, s), 2.29 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 2.51 (1H, dq, $J=10.6, 7.0$ Hz), 2.73 (3H, s), 2.77 (1H, dd, $J=14.0, 6.2$ Hz), 2.83 (1H, m), 2.93 (1H, dd, $J=14.0, 7.5$ Hz), 3.01 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.80 (1H, ddd, $J=13.0, 7.0, 6.2$ Hz), 3.90 (1H, ddd, $J=13.0, 7.5, 2.4$ Hz), 4.13 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.27 (1H, dd, $J=10.6, 1.1$ Hz), 4.98 (1H, dd, $J=8.8, 7.6$ Hz), 4.99 (1H, m), 5.21 (1H, dd, $J=7.5, 7.0$ Hz), 5.54 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.03 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.12 (2H, m)

【0106】 ^{13}C NMR (100MHz, C_6D_6)

10.9 (q), 11.0 (q), 14.8 (q), 15.6 (q), 16.1 (q), 18.4 (q), 20.3 (q), 24.3 (t), 25.0 (t), 25.0 (t), 26.1 (t), 27.9 (d), 32.0 (q), 33.2 (d), 37.1 (d), 37.1 (t), 37.9 (t), 42.7 (q), 46.2 (d), 48.0 (t), 53.1 (d), 56.9 (d), 57.8 (q), 60.2 (d), 61.2 (q), 63.4 (t), 76.1 (d), 76.4 (d), 79.0 (d), 81.8 (d), 126.6 (d), 128.5 (d), 129.8 (d), 137.7 (s), 170.7 (s), 171.1 (s), 172.9 (s), 174 (s)

【0107】MS (FAB)

m/z 769 (MNa^+ , 100), 657 (8), 559 (6), 428 (11), 100 (50)

高分解能質量分析 (元素分析)

測定値

計算値

$C_{41}H_{70}N_4O_8$

C, 65.71; H, 9.43; N, 7.45

C, 65.92; H, 9.44; N, 7.50

【0108】実施例21

エビイソドラスタチンH(24)の合成

15mlのポリプロピレン製試験管に化合物(13b) 36.3mg(0.0369mmol)を量り取り、アセトニトリル0.30mlに溶解した。0℃に冷却したこの溶液に4%フッ化水素酸0.80ml(22mmol)を加えた後、0℃にて1時間攪拌した。氷-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1:1)混合物30mlに反応混合物をゆっくりと加えた。pH10になるまで炭酸ナトリウムを加えた後、クロロホルム(3×30ml)にて抽出した。有機層と合わせ飽和塩化ナトリウム水溶液(20ml)にて洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物を分取薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、100×200×0.25mm×4枚、クロロホルム-メタノール(30:1))にて精製すると、エビイソドラスタチンH(24) 26.2mg(収率95%)が無色無定形粉末として得られた。

【0109】 $[\alpha]_D^{25}$ -53.8° (c0.052 0, CH₃OH)

IR(CHCl₃)

3430(br), 1725, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 1095 cm⁻¹

¹H NMR(600MHz, CH₃OH)

δ0.88(6H, t, J=7.3Hz), 0.97(3H, d, J=7.0Hz), 0.98(3H, d, J=6.6Hz), 1.07(1H, m), 1.08(3H, d, J=7.0Hz), 1.12(3H, d, J=6.6Hz), 1.25(1H, m), 1.30(3H, d, J=7.0Hz), 1.37(1H, m), 1.43(1H, m), 1.57(1H, m), 1.60(1H, m), 1.74(1H, m), 1.77(1H, m), 1.89(1H, m), 1.91(1H, m), 2.04(1H, dq, J=7.0, 7.

0.7, 0Hz), 2.21(6H, s), 2.22(2H, m), 2.33(1H, d, J=7.0Hz), 2.56(1H, dq, J=8.6, 7.0Hz), 2.78(3H, s), 2.92(1H, m), 3.01(1H, dd, J=13.5, 7.7Hz), 3.07(1H, dd, J=13.5, 6.6Hz), 3.10(1H, m), 3.20(3H, s), 3.30(3H, s), 3.64(1H, dd, J=12.6, 4.9Hz), 3.92(1H, dd, J=12.6, 2.4Hz), 4.10(1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 4.16(1H, m), 4.57(1H, ddd, J=8.6, 4.0, 2.0Hz), 5.00(1H, m), 5.02(1H, m), 5.24(1H, m), 6.79(1H, d, J=9.2Hz), 7.04(1H, m), 7.12(2H, m), 7.22(2H, m)

【0110】¹³C NMR(100MHz, C₆D₆)

δ11.0(q), 11.1(q), 13.1(q), 15.7(q), 16.2(q), 18.4(q), 20.3(q), 24.7(t), 25.1(t), 24.9(t), 26.1(t), 27.9(d), 31.8(q), 33.2(d), 36.6(t), 37.6(d), 38.1(t), 42.7(q), 43.4(d), 47.8(t), 53.1(d), 57.4(d), 57.9(q), 60.6(d), 60.8(q), 62.5(t), 76.3(d), 77.2(d), 79.2(d), 82.0(d), 126.7(d), 128.7(d), 129.9(d), 137.9(s), 170.3(s), 171.1(s), 173.8(s), 174.0(s) MS(FAB)

m/z 747(MH⁺, 20), 100(100)

高分解能質量スペクトル分析(FAB)

測定値 747.5269(-0.3mmu)

C₄₁H₇₁N₄O₈(MH⁺)としての計算値 747.5272

高分解能質量分析(元素分析)

測定値 C, 65.80; H, 9.58; N, 7.50

計算値 C₄₁H₇₀N₄O₈; C, 65.92; H, 9.44; N, 7.50

【0111】実施例22

ドラスタチンH(22)の合成

100mlのナス型フラスコに化合物(14a) 451mg

(0.540mmol)を量り取り、メタノール12ml、水5ml、および酢酸3.5mlを加え溶解した。この溶液へ10%パラジウム-炭素(Pd/C)101mgを加え、系内を水素雰囲気とした後、室温にて1時間激しく攪拌した。メンブランフィルターにて反応混合物をろ過し、残渣をメタノール5mlにて洗浄した。100mlのナス型フラスコにろ液と洗液を入れ、この

溶液へ10%Pd/C197mgを加え系内を水素雰囲気とした後、室温にて75分間激しく攪拌した。この溶液に10%Pd/C152mgを加え室温にて17時間40分激しく攪拌した後、さらに10%Pd/C120mgを加え室温にて3時間45分激しく攪拌した。メンブランフィルターにて反応混合物をろ過し、残渣をメタノール20mlにて洗浄した後ろ液と洗液を合わせ減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー(塩基性アルミナ60g、ヘキサノン-酢酸エチル(2:1→1:1→0:1))にて精製すると、ドラスタチンH(22) 308mg(収率77%)が無色無定

形粉末として得られた。

【0112】 $[\alpha]^{25}_D$ -48.0° (c0.0614, CH₃OH)

IR (CHCl₃)

3430 (br), 1730, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 1255, 1095, 1060 cm⁻¹

¹HNMR (600MHz, C₆D₆) (rotamer ratio 18:1, major rotamerのみ記載)

δ 0.86 (3H, t, J=7.7Hz), 0.88 (3H, t, J=7.7Hz), 0.93 (1H, d, J=7.0Hz), 0.96 (3H, d, J=7.0Hz), 1.06 (3H, d, J=6.6Hz), 1.06 (1H, m), 1.11 (1H, d, J=7.0Hz), 1.21 (1H, m), 1.23 (1H, m), 1.30 (3H, d, J=7.0Hz), 1.41 (1H, m), 1.48 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.19 (6H, s), 2.30 (1H, d, J=7.0), 2.57 (1H, dq, J=10.3, 7.0Hz), 2.58 (1H, dd, J=13.5, 6.6Hz), 2.73 (3H, s), 2.84 (1H, dd, J=13.5, 6.6Hz), 2.84 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.76 (1H, d,

J=11.0, 1.9Hz), 4.12 (1H, m), 4.28 (1H, ddd, J=6.3, 4.2, 1.5Hz), 4.29 (1H, dd, J=10.3, 1.5Hz), 4.35 (1H, m), 4.60 (1H, dd, J=11.0, 9.5Hz), 4.99 (1H, dd, J=8.8, 8.1Hz), 4.99 (1H, m), 5.26 (1H, d, J=3.4Hz), 6.72 (1H, d, J=8.8Hz), 7.07 (1H, m), 7.09-7.21 (4H, m)

【0113】¹³CNMR (100MHz, C₆D₆) (rotamer ratio 18:1) 11.0 (q), 11.0 (q), 14.9 (q), 15.6 (q), 16.1 (q), 18.4 (q), 20.3 (q), 24.3 (t), 25.0 (t), 25.0 (t), 26.1 (t), 27.9 (d), 32.0 (q), 33.4 (d), 37.7 (d), 38.0 (t), 40.1 (t), 42.7 (q), 45.5 (d), 47.9 (t), 53.1 (d), 57.0 (d), 57.7 (q), 60.3 (d), 61.1 (q), 69.5 (t), 70.2 (d), 76.2 (d), 78.8 (d), 81.6 (d), 126.4 (d), 128.5 (d), 129.8 (d), 138.9 (s), 170.7 (s), 171.1 (s), 173.4 (s), 174.0 (s),

MS (FAB)

m/z 769 (MNa⁺, 100), 657 (10), 559 (5), 428 (12), 100 (62)

高分解能質量スペクトル分析 (FAB)

測定値 769.5079 (-1.2mmu)

C₄₁H₇₀N₄O₈Na (MNa⁺) としての計算値 769.5091

高分解能質量分析 (元素分析)

計算値 C, 65.80; H, 9.59; N, 7.45

計算値 C₄₁H₇₀N₄O₈: C, 65.92; H, 9.44; N, 7.50

【0114】実施例23

エビドラスタチンH (23) の合成

30mlのナス型フラスコに化合物(14b) 17mg (0.020mmol)を量取り、メタノール1.0mlおよび酢酸0.25mlを加え溶解した。この溶液へ10%パラジウム-炭素42mgを加え、系内を水素雰囲気下とした後、室温にて38時間激しく攪拌した。メンブランフィルターにて反応混合物をろ過し、残渣をメタノール10mlにて洗浄した。ろ液と洗液を合わせ減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル1.3g、ヘキサノン-酢酸エチル-メタノール(20:20:1→10:10:1)〕についてカラムクロマトグラフィー〔セファデクスLH-20 1.5g、ジクロロメタン-メタノール(1:1)〕にて精製すると、エビドラスタチンH (23) 11mg (収率73%)

【0115】 $[\alpha]^{25}_D$ -52.1° (c0.0645, CH₃OH)

IR (CHCl₃)

3430 (br), 1730, 1665, 1635, 1495, 1455, 1410, 1245, 1095, 1060 cm⁻¹

¹HNMR (600MHz, C₆D₆)

δ 0.86 (3H, t, J=7.5Hz), 0.89 (3H, t, J=7.5Hz), 0.97 (6H, d, J=6.8Hz), 1.04 (3H, d, J=6.6Hz), 1.06 (1H, m), 1.12 (3H, d, J=6.6Hz), 1.23 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=7.0Hz), 1.43 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.87 (2H, m), 1.91 (1H, m), 2.02 (1H, d,

qq, J=7.0, 6.8, 6.6 Hz), 2.10 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.30 (1H, d, J=7.0 Hz), 2.58 (1H, dq, J=10.6, 7.0 Hz), 2.72 (3H, s), 2.78 (1H, dd, J=13.7, 5.5 Hz), 2.83 (1H, m), 3.01 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J=13.7, 8.1 Hz), 3.26 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.68 (1H, dd, J=11.0, 6.4 Hz), 4.14 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.27 (1H, dd, J=10.6, 1.1 Hz), 4.82 (1H, dd, J=11.0, 2.2 Hz), 4.98 (1H, m), 5.00 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=6.2 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.11 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.31 (2H, m)

【0116】¹³CNMR (100MHz, C₆ D₆)

高分解能質量スクトル分析 (FAB)

測定値 769.5086 (-0.5mmu)

C₄₁H₇₀N₄O₈ Na (MNa⁺) としての計算値 769.5091

高分解能質量分析 (元素分析)

測定値 C, 65.79; H, 9.70; N, 7.56

計算値 C₄₁H₇₀N₄O₈ : C, 65.92; H, 9.44; N, 7.50

【0118】実施例24

製剤例

ドラスタチンH、イソドラスタチンH、エビイソドラスタチンHもしくはエビイソドラスタチンH1武、ポリソルベート80を1部及びD-マンニトール20部を注射用蒸留水2000部に溶解し、メンブランフィルターでろ過後バイアルに分注して、常法により凍結乾燥しゴ

δ11.0 (q), 11.1 (q), 14.7 (q), 15.6 (q), 16.1 (q), 18.3 (q), 20.4 (q), 24.3 (t), 24.9 (t) 25.0 (t), 26.1 (t), 27.9 (d), 32.0 (q), 33.4 (d), 37.7 (d), 38.0 (t), 40.3 (t), 42.8 (q), 45.6 (d), 47.9 (t), 53.1 (d), 57.1 (d), 57.9 (d), 60.2 (d), 61.1 (q), 69.1 (t), 70.8 (d), 76.3 (d), 78.8 (d), 81.7 (d), 126.4 (d), 128.5 (d), 129.9 (d), 139.3 (s), 170.3 (s), 171.1 (s), 173.4 (s), 173.9 (s)

【0117】MS (FAB)

m/z 769 (MNa⁺, 3), 747 (MH⁺, 5), 100 (100)

ム栓で密封して注射用製剤を得た。

【0119】

【発明の効果】本発明の式(20)で表わされる化合物又はその薬学的に許容される塩は特に抗腫瘍活性を有し、この化合物を含む医薬は特に抗腫瘍剤として有用である。